

**Prevención  
de  
malformaciones  
congénitas**

**Investigación epidemiológica  
en España  
(1976-1988)**

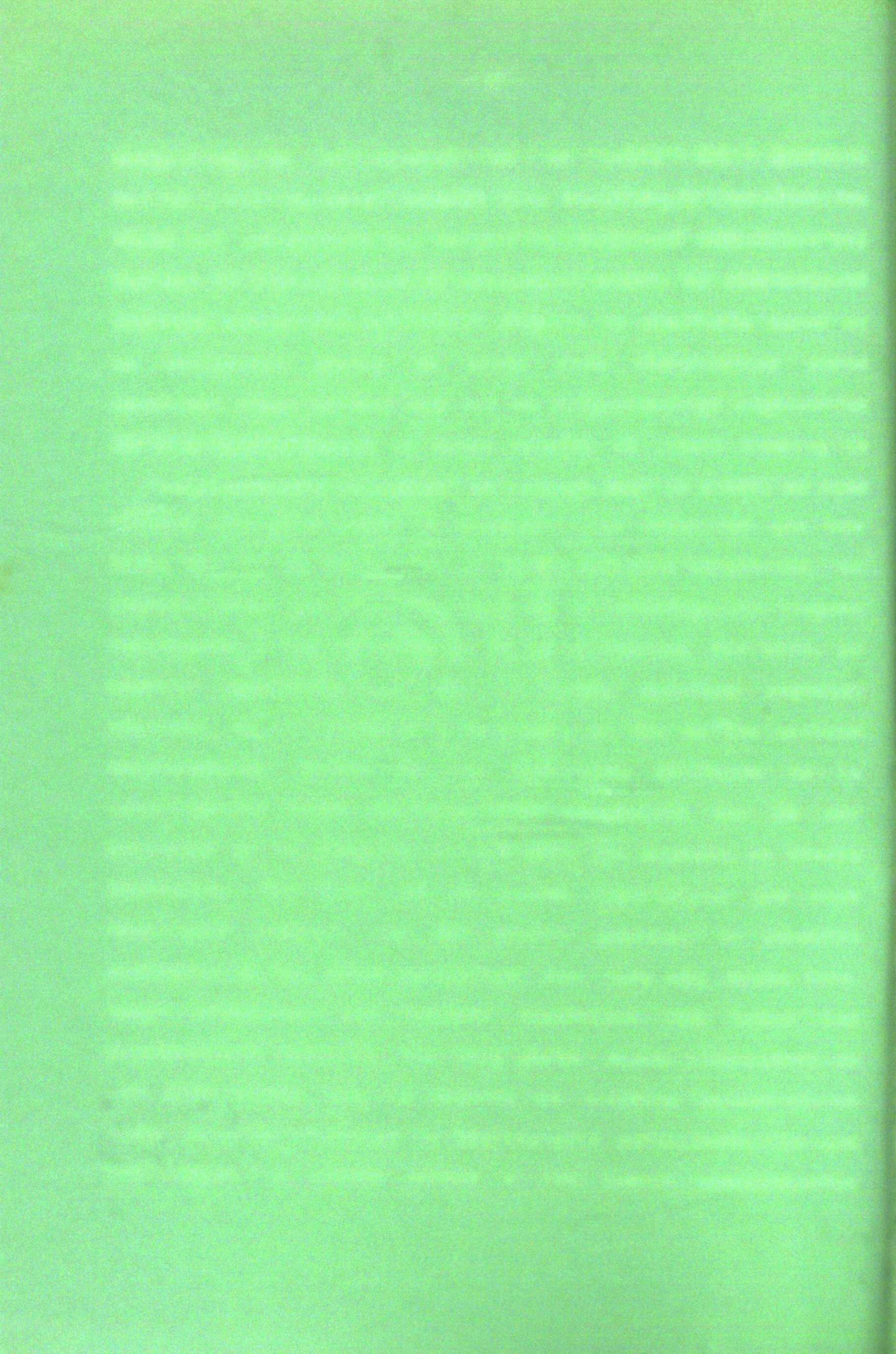
**María Luisa Martínez-Frías**

**Estudio Colaborativo Español  
de Malformaciones Congénitas (ECEMC)**



MINISTERIO DE ASUNTOS SOCIALES

Real Patronato de Prevención  
y de Atención a Personas con Minusvalía



A3 oru

(X)

**Siis**

Reina Regente, 5 - bajo  
Apdo. 667

SAN SEBASTIAN-3

R-2994  
A8.25 (2)



PREVENCION DE  
MALFORMACIONES CONGENITAS.  
INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA  
EN ESPAÑA  
(1976-1988).

**M<sup>a</sup> Luisa Martínez-Frías,**  
Director del Estudio Colaborativo Español  
de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

Madrid, 1988.

PREVENCIÓN DE MALFORMACIONES CONGENITAS. INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA  
EN ESPAÑA (1976-1988).

- . AUTORES: María Luisa Martínez-Frías y el Grupo del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.
- . DOCUMENTOS 18/89
- . Este trabajo ha sido galardonado con el Premio REINA SOFIA 1988, de investigación sobre prevención de las deficiencias.
- . EDITA: Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía.
- . DISTRIBUCION: SIIS. Centro de documentación e información. Concertado - con el Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía. Serrano, 140. 28006 Madrid.
- . IMPRIME: Artegraf.
- . Primera edición: Junio, 1989. 1.000 ejemplares.
- . Diseño cubierta: Javier González Solas.

NIPO: 380-89-022-2

Depósito Legal: **M. 23420 - 1989**

**PREVENCION DE  
MALFORMACIONES CONGENITAS.  
INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA  
EN ESPAÑA  
(1976-1988).**

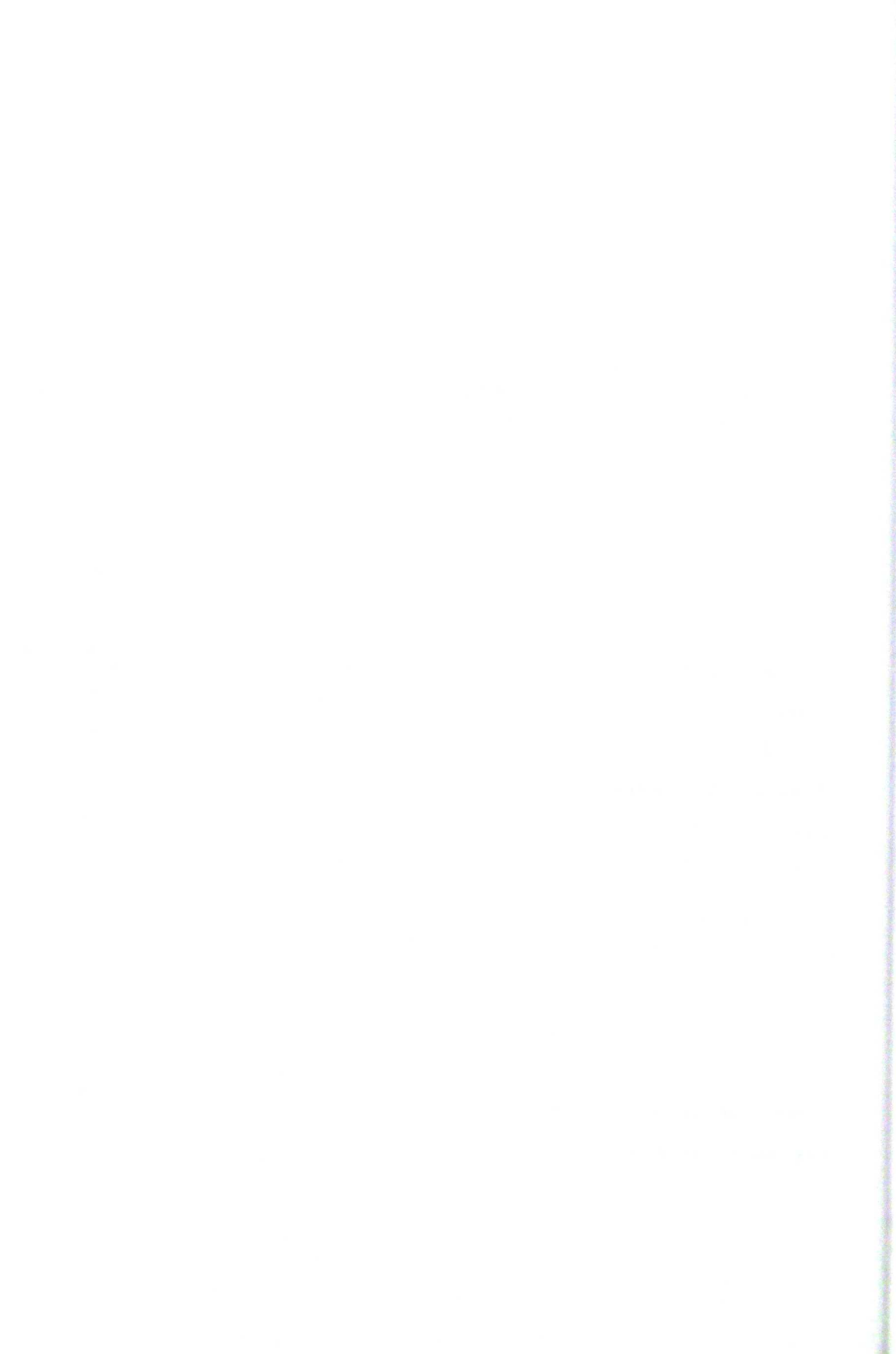
Memoria de Investigación sobre Malformaciones y Defectos Congénitos para la prevención de los mismos, realizada por la Dra. M.L. Martínez-Frías y el Grupo del ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS (ECEMC), que ella ha organizado.

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Esta Memoria corresponde al período

Abril de 1976 - Marzo de 1988.

**Premio Reina Sofía 1988, de investigación sobre prevención de las deficiencias.**



## A G R A D E C I M I E N T O S

---

Quisiéramos expresar nuestro más profundo agradecimiento a los niños afectados y sus familias. Ellos son los que están padeciendo el lado más amargo de la vida y, sin embargo, no dudan en ofrecer su colaboración para que otros tengan la posibilidad de no sufrirlo. Por su generosidad y solidaridad siempre estaremos en deuda con ellos.

Deseamos asimismo manifestar nuestro reconocimiento a todos los Colaboradores del Grupo Periférico que, con su desinteresada labor, están haciendo posible esta investigación. En todo momento han constituido para nosotros un ejemplo de generosidad y entrega. No han escatimado ningún esfuerzo para intentar averiguar las causas de esta patología, siendo su prevención y la mejora en la detección y tratamiento, la única recompensa que buscan. Por ello, si logramos nuestro objetivo, si logramos descubrir algún modo para prevenir ciertas malformaciones, a ellos debemos agradecerse.

Por último, quisiéramos manifestar nuestro reconocimiento a todas las Instituciones que, con su financiación, han hecho posible el desarrollo de este Programa y la Investigación que se resume en esta Memoria: CAICYT, SEREM, FNAS, Comité Conjunto Hispano-Norteamericano para la Cooperación Científica y Tecnológica, las Direcciones Generales de Salud Pública, Planificación Sanitaria y Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo y a las Universidades Complutense y Autónoma de Madrid.

## SUMARIO

	Pag.
I.- Introducción	9
1.- ¿Por qué era necesario en España un Programa de Estudio sobre Malformaciones y Defectos Congénitos a nivel Nacional?	17
2.- ¿Cómo es el Programa (ECEMC) y Cúales son los resultados de la investigación sobre Malformaciones y Defectos Congénitos?	29
2.1.- ¿Cómo es el ECEMC?	29
2.1.1.- Organigrama	30
2.1.2.- Metodología	31
2.1.3.- Cobertura	32
2.1.4.- Detección y descripción de los niños con defectos congénitos (CASOS)	34
2.1.5.- Selección de CONTROLES	35

2.2.- ¿ Cuáles son los resultados de la investigación sobre Malformaciones y Defectos Congénitos	36
2.2.1.- Estudio y Vigilancia de las frecuencias (Vigilancia Epidemiológica)	37
2.2.2.- Estudio de Variables asociadas (Epidemiología descriptiva y analítica)	44
2.2.3.- Estudio de los Factores de Riesgo (Epidemiología descriptiva y analítica)	66
3.- ¿Para qué un Programa permanente de Investigación sobre Malformaciones y Defectos Congénitos?	77
3.1.- Planificación Sanitaria	79
3.2.- Aplicación Asistencial	84
4.- Bibliografía	87
5.- Colaboradores	109

## INTRODUCCION

A pesar de que en los últimos tiempos el conocimiento sobre la etiología de las malformaciones y defectos congénitos ha avanzado mucho, desconocemos las causas de más del 60% de los mismos. Por esta razón, la mayoría de los países desarrollados han estructurado Programas de estudio sobre estas patologías. Además, han surgido organizaciones internacionales para su estudio en un intento conjunto por prevenir estas dramáticas alteraciones del desarrollo humano.

Las malformaciones y defectos congénitos constituyen la principal causa de morbi-mortalidad infantil en los países desarrollados. Como para cualquier otra minusvalía, sólo podremos evitarlas, es decir ejercer sobre ellas una

*prevención primaria*, cuando conozcamos las causas que las producen, o bien ciertas variables relacionadas con su aparición como, por ejemplo, la edad de los padres. Este último aspecto nos permite incidir sobre la frecuencia de aparición aún cuando no conozcamos las causas primeras de su origen. Por consiguiente, toda investigación encaminada a identificar los distintos agentes (genéticos o ambientales) que pueden alterar el desarrollo embrionario, o estar relacionados con su alteración, es una investigación cuya meta es la *Prevención*.

En 1974 tuvimos ocasión de conocer y utilizar los datos del Programa Latinoamericano para el estudio de los defectos congénitos. Fruto de ese trabajo fueron cuatro publicaciones en colaboración (1-4). Nuestra estancia en el Centro de Genética Médica de Argentina supuso nuestro primer contacto con los sistemas de registro y la adquisición de nuestros primeros conocimientos de epidemiología aplicada al estudio de las malformaciones y defectos congénitos. La experiencia Latinoamericana fue la base que seguimos para la organización de un programa similar en España.

En el año 1976 iniciamos en España el Programa de Investigación sobre Malformaciones y Defectos congénitos en niños nacidos vivos y, desde 1980, sobre el total de nacimientos (vivos y muertos). Este Programa, que hemos venido

desarrollando durante los últimos doce años, lo llamamos "Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)".

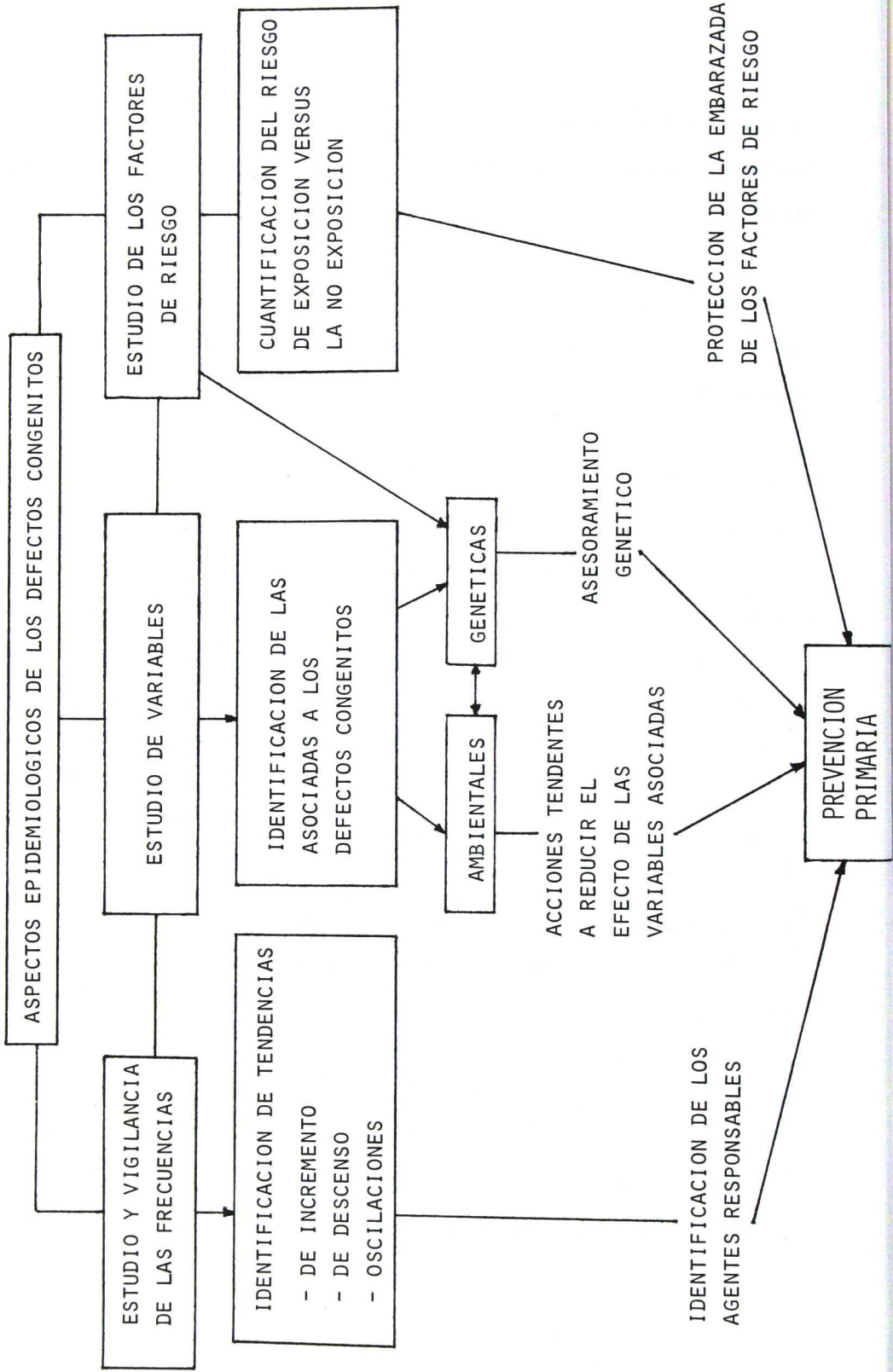
El ECEMC se estructura a nivel nacional con la colaboración de hospitales con maternidad distribuidos por casi toda la geografía española.

Hemos abordado la investigación de este tipo de deficiencias esencialmente físicas (aunque se incluyen numerosos síndromes que se acompañan de deficiencia mental) desde un aspecto multidisciplinario y bajo una metodología epidemiológica. Ello nos ha permitido estudiar tanto su vertiente genética como ambiental, según se expresa en el Esquema 1. Aunque los objetivos del Programa son varios, todos ellos confluyen en uno sólo que constituye la meta final: **La Prevención Primaria de las Malformaciones Congénitas.**

El Programa se inicia con una Ayuda de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT) y mediante convenios con el SEREM (Dirección General de Servicios Sociales, Ministerio de Trabajo), que permitieron su desarrollo inicial durante los años 1977 y 1978. No obstante, su máxima expansión y crecimiento se producen a partir de 1979 con las ayudas del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad (elaborado a propuesta del Real Patronato de

ESQUEMA 1

ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS (ECEMC)



Educación Especial y Atención a Deficientes presidido por S.M. la Reina), hasta 1984. A partir de 1985, hemos obtenido subvenciones del Ministerio de Sanidad y Consumo a través de las Direcciones Generales de Salud Pública, Planificación Sanitaria y Farmacia y Productos Sanitarios.

Durante todos estos años, no sólo hemos iniciado e impulsado el desarrollo, a nivel nacional, de un Programa sistematizado de recogida de información sobre niños que nacen con malformaciones y defectos congénitos, sino que hemos realizado numerosos trabajos de investigación sobre las posibles causas de dichas malformaciones.

A lo largo de los años hemos presentado los resultados de esta investigación como ponencias y comunicaciones en congresos nacionales e internacionales, como publicaciones científicas en revistas nacionales e internacionales y como colaboraciones en libros. Además, siempre que nos ha sido posible hemos participado en trabajos de divulgación en periódicos, revistas, radio, televisión y todos los medios que nos permitieran transmitir a la población aquellos aspectos específicos de la investigación que, al ser conocidos por el público en general, permiten aumentar el nivel de conocimientos básicos de la mujer. De ello se derivará un mejor cuidado de los embarazos, evitando aquellos factores que puedan incrementar el riesgo de malformaciones y defectos

congénitos. Ejemplos de esto son la información que hemos divulgado, siempre que hemos tenido ocasión, en relación con el riesgo que puede suponer ingerir bebidas alcohólicas durante la gestación, fumar, automedicarse, no cuidar los embarazos dejando de asistir periódicamente al médico, etc.

En esta Memoria vamos a resumir la investigación desarrollada durante doce años, los principales resultados de la misma, así como las perspectivas que nos ofrecen los resultados. En ella vamos a hacer referencia casi exclusivamente a los trabajos publicados. No vamos a mostrar todos los resúmenes de las comunicaciones y ponencias que hemos presentado en congresos, ya que son más de 50 y, además, porque la esencia de esas comunicaciones ha quedado recogida en alguno de los trabajos publicados, que comentaremos más detenidamente. Sí vamos a destacar, no obstante, alguna comunicación y presentación en ciertos congresos extranjeros por su relevancia o por tratarse de grupos de trabajo de especialistas (a los que sólo se puede asistir por invitación expresa de sus organizadores) que consideramos de gran importancia ya que son los que están marcando las pautas en la investigación sobre malformaciones y defectos congénitos. Estos son fundamentalmente: la "David Smith Workshop on Malformations and Morphogenesis", las reuniones del "International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS)" y la "March of Dimes Annual Birth Defects Conference".

Para una mayor facilidad de localización de los distintos trabajos a los que iremos haciendo referencia, los citaremos en el texto con números arábigos, que corresponderán a los que tienen la relación de publicaciones que se adjunta a la Memoria. Las referencias bibliográficas de otros autores se citarán con superíndices que corresponderán al número con que se citen en la bibliografía incluida al final del punto correspondiente.

Hemos estructurado esta Memoria en tres grandes capítulos que corresponden a las tres preguntas siguientes:

1ª.- **¿Por qué** era necesario en España un Programa de estudio sobre Malformaciones y Defectos Congénitos a nivel nacional?

2ª.- **¿Cómo es** este Programa del EC EMC y **cuáles son** los resultados de los doce años de investigación sobre estas patologías?

3ª.- **¿Para qué** un Programa permanente de investigación sobre Malformaciones y Defectos Congénitos?



1.- ¿POR QUÉ ERA NECESARIO EN ESPAÑA UN PROGRAMA DE ESTUDIO SOBRE MALFORMACIONES Y DEFECTOS CONGENITOS A NIVEL NACIONAL?.

Las malformaciones congénitas han sido clásicamente consideradas como sucesos impredecibles, incurables, inevitables, posiblemente hereditarios y, por fortuna, poco frecuentes. Todo esto hacía que no fueran importantes ni desde el punto de vista sanitario ni científico.

Este desinterés era lógico si consideramos que, sobre todo en las zonas o países subdesarrollados, la tasa de muertes infantiles era muy alta debida, esencialmente, a la falta de alimentación y a las enfermedades infecto-contagiosas. Sin embargo, cuando un país alcanza un determinado nivel de desarrollo, las dos primeras causas de mortalidad y morbilidad infantiles que disminuyen o desaparecen son, sin duda, la desnutrición y las infecciones. El desarrollo lleva, pues, aparejado un mejor nivel de asistencia sanitaria, con el consiguiente aumento de la calidad de vida. Pero en ese momento adquieren gran importancia otras patologías sobre las que no se ha actuado. Esto es lo que ha ocurrido con las

malformaciones congénitas: aunque sean poco frecuentes en valores absolutos, al desaparecer, o reducirse de forma notoria las otras causas de mortalidad infantil, pasan a ser la principal causa de mortalidad. Además, como consecuencia del propio desarrollo científico, muchos de los niños con defectos congénitos que no hubieran llegado a nacer o no hubieran sobrevivido en otras épocas, presentan ahora un promedio de vida que podemos medir en años. Esto produce un gran incremento de la morbilidad, lo que conlleva un alto costo individual debido a una drástica reducción de la calidad de vida. Y, aunque no es el objetivo de nuestro estudio, un enorme costo social y económico en atención institucional, asistencia médica y pérdidas por ausencia de producción. Podemos, pues, considerar que en los países que han alcanzado un cierto nivel de desarrollo, las malformaciones y defectos congénitos constituyen un problema sanitario de primer orden.

Dos descubrimientos proporcionaron la base suficiente para dejar de considerar que las malformaciones congénitas constituían un aspecto de la patología humana sobre el que nada se podía hacer.

Primero, la posibilidad de estudiar los cromosomas humanos y, sobre todo, el descubrimiento por Lejeune y cols. en 1959<sup>(1)</sup> de que los niños mongólicos tenían un cromosoma extra. A partir de ese momento se empieza a comprobar que algunos defectos congénitos están producidos por anomalías de los

cromosomas; desde esas fechas son muchas las anomalías congénitas en las que se ha podido constatar la existencia de una anomalía cromosómica responsable de la alteración del desarrollo.

Segundo, la identificación en 1961 por Lenz<sup>(22)</sup> en Alemania y McBride en Australia<sup>(23)</sup>, de que un fármaco ingerido por mujeres embarazadas, la talidomida, alteraba el desarrollo embrionario produciendo graves malformaciones en el niño.

Con el descubrimiento del efecto de la talidomida se abandona la idea de que todas las malformaciones debían tener un origen genético. Desde entonces, son varios los agentes ambientales identificados como productores de anomalías del desarrollo (teratógenos). En la Tabla 1 hemos recogido todos los agentes que hoy se reconocen como teratógenos.

Estos dos hallazgos proporcionaron evidencias suficientes sobre la posibilidad de identificar causas de producción de malformaciones congénitas, abriendo así la puerta para su prevención.

Como ya hemos dicho, a pesar de todos estos avances aún desconocemos hoy día la causa de más del 60% de los defectos congénitos (Tabla 2).

Tabla 1

FACTORES AMBIENTALES RECONOCIDOS COMO TERATOGENOS

---

Factores Maternos

- Enfermedades Infecciosas
  - Rubeola
  - Citomegalovirus
  - Toxoplasmosis
  - Herpes simple
  - Sífilis
- Enfermedades Crónicas
  - Diabetes Mellitus
  - Fenilcetonuria
  - Hipotiroidismo
  - Hiperplasia Suprarrenal

Factores Externos

- Agentes Físicos
    - Radiaciones Ionizantes
    - Hipertermia
  - Medicamentos
    - Talidomida
    - Aminopterinas y antagonistas del Acido Fólico
    - Ciertos Anticonvulsivantes
    - Hormonas androgénicas
    - Warfarina y Dicumarol (anticoagulantes)
    - Acido Retinoico
  - Hábitos Sociales
    - Alcohol
  - Sustancias Industriales y Ocupacionales
    - Mercurio Orgánico
    - Gases anestésicos
-

Tabla 2

Causas que inducen alteraciones del desarrollo humano (según  
Kalter y Warkany, 1983)<sup>(4)</sup>

---

	%	
Genéticas (monogénicas y multifactoriales)	27,5	} 33,5 Génicas
Cromosómicas	6,0	
Infecciones maternas	2,0	} 6,5 Ambientales
Enfermedades maternas no infecciosas	1,5	
Factores ambientales conocidos	3,0	
Causa desconocida	60,0	

---

A principio de los años setenta, cuando la eficacia de la vacuna contra la poliomelitis, descubierta por Jonas Salk, había quedado ampliamente demostrada, las malformaciones congénitas habían pasado a ser, en EE.UU, la patología que constituía la principal causa de morbi-mortalidad infantil. Es entonces cuando se comienza a abordar su estudio. Esto mismo ocurre en la mayoría de los países desarrollados.

En 1973, en la 3ª Conferencia Internacional sobre Defectos Congénitos, el Profesor Lenz (descubridor del efecto de la talidomida) indicó que la falta de un intercambio ágil de información fue una de las razones del retraso en la comprobación de la sospecha de que la talidomida era teratogénica. Este retraso motivó, además, que dicho medicamento fuera vendido en algunos países seis meses después de que fuera retirado del mercado por su efecto teratogénico en Alemania, Suecia e Inglaterra .

En 1974, la National Foundation March of Dimes (que había financiado la investigación contra la poliomelitis) patrocinó una reunión de trabajo para promover la organización de un sistema internacional de registro, vigilancia y estudio de malformaciones congénitas. Esta reunión tuvo lugar en Helsinki con la participación de los países que habían desarrollado sistemas de estudio de los defectos congénitos. En Noviembre de ese mismo año se produjo el primer intercambio de

información entre los cinco registros que constituyeron el programa internacional, que se denominó "*International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS)*".

Estos cinco registros representaban a: Canadá, Estados Unidos, Inglaterra y Gales, Noruega y Suecia.

En la actualidad son 24 los registros integrantes de este programa internacional, correspondientes a 31 países, ya que existen dos registros en Francia e Italia y el registro Latinoamericano incluye 11 países.

En 1974, el Comité de Estudios Médicos y de Salud Pública de la Comunidad Económica Europea (CEE) decidió promover la investigación de ciertas materias por medio de acciones concertadas entre los países integrantes. Uno de los temas seleccionados fue la Epidemiología de las anomalías congénitas. Tras una fase inicial de planificación (1975-1976), la acción concertada se decidió oficialmente en Febrero de 1981. El Proyecto se denominó *EUROCAT (European Registration of Congenital Abnormalities and Twins)*<sup>(5)</sup>. El estudio de las anomalías congénitas se establece mediante registros regionales, coordinados por un registro central. La recogida de información se inicia en enero de 1979 con la participación de 9 centros regionales correspondientes a cinco países.

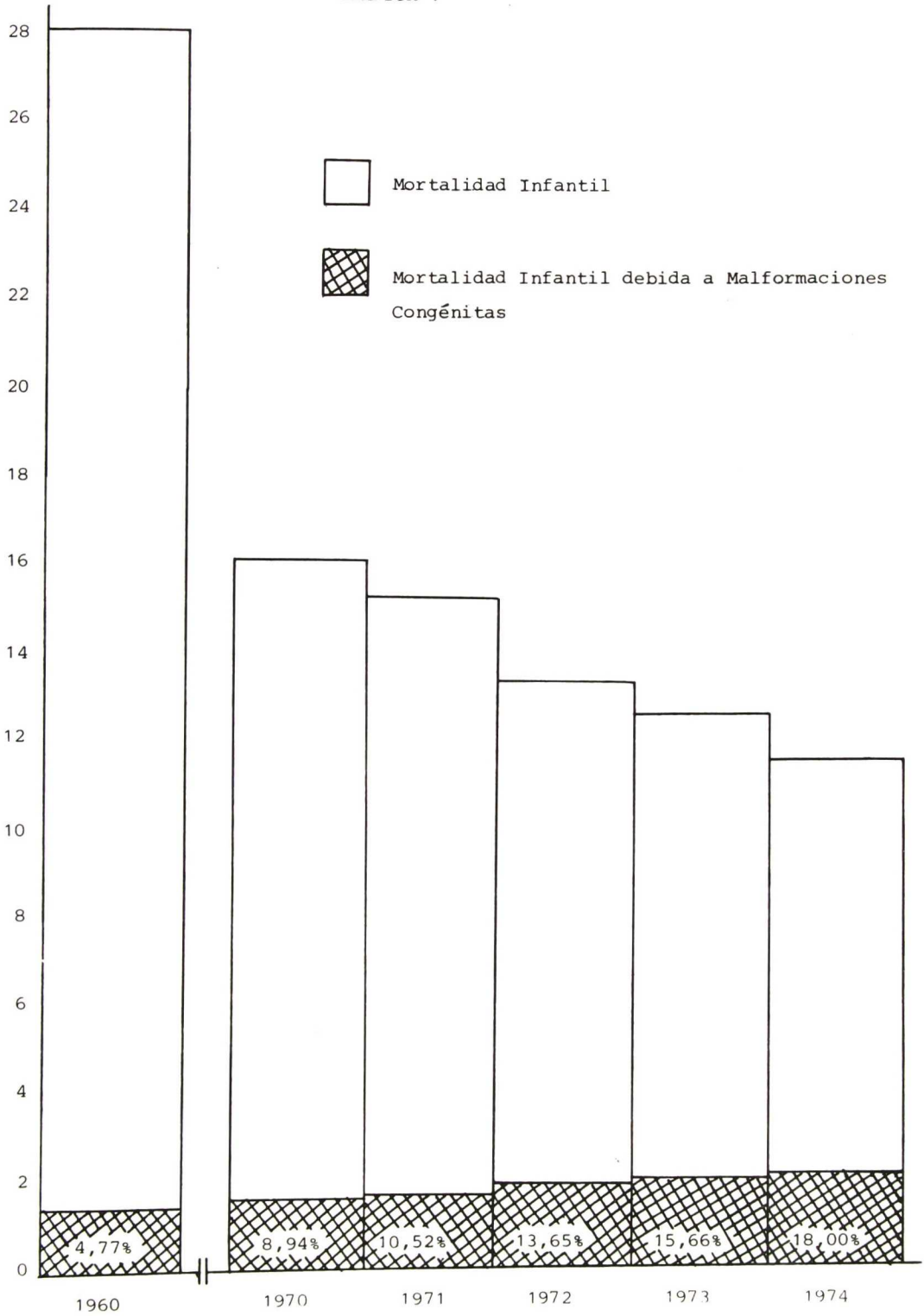
En 1974 en España se había alcanzado un nivel de desarrollo tal que la mortalidad infantil se había reducido en una proporción muy importante. En 1976, utilizando los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), tuvimos ocasión de comprobar la drástica reducción que se había producido en la mortalidad infantil desde 1960. Por el contrario, el número de niños que murieron cada año como consecuencia de los defectos congénitos había aumentado. Esto hacía que la frecuencia relativa de muertes como consecuencia de las malformaciones congénitas hubiera pasado de ser un 4,8% en 1960 a un 18% en 1974 (Gráfica 1). Es decir, que empezaban ya a constituir un problema sanitario en España (5). Esto, unido a la ausencia de información sobre la frecuencia de malformaciones congénitas en nuestro medio, así como de otros datos que permitieran la investigación de sus causas, nos llevó a organizar el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas.

En abril de 1976 se recogen los primeros datos sobre niños recién nacidos vivos con malformaciones congénitas provenientes de 10 Hospitales colaboradores. En Enero de 1980 ampliamos el estudio a los recién nacidos muertos.

En septiembre de 1979 el ECEMC es aceptado como miembro del ICBDMMS representando a España en dicho organismo, que cuenta en ese momento con 14 programas, que en 1981 son ya 18 (6).

$\times 10^3$

GRAFICA 1



El 28 de noviembre de 1986 nuestro Programa fue declarado de "Utilidad Pública" por el Consejo de Ministros.

En 1982, los integrantes del ICBDMs tuvimos oportunidad de comprobar la sospecha que presentó la Dra. E. Robert (Francia) sobre la teratogenicidad de un medicamento. De este modo, se identificó el efecto teratogénico de un antiepiléptico, el Acido Valproico, que produce espina bífida (mielomeningocele). La detección y cuantificación de su teratogenicidad se efectuó antes de que se hubieran producido muchos casos de niños malformados. Se sospechó con sólo nueve casos y se confirmó con menos de 25 niños afectados. Por el contrario, antes de que se identificara el efecto de la talidomida se produjeron más de 8.000 niños con graves malformaciones de extremidades. Quedó así demostrada la eficacia de estos programas epidemiológicos y de su permanente intercambio de información.

#### BIBLIOGRAFIA CITADA

- 1.- Lejeune J., Gautier M. y Turpin R.: Les Chromosomes Humains en Culture de Tissus. C.R.Acad.Sci. (París) 248: 602-603, 1959.

2.- Lenz W.: Kindliche Missbildungen nach Medikamenten-Einnahme während der gravidität. Dtsch. Med. Wschr. 86, 2555-2556, 1961.

3.- McBride W.G.: Thalidomide and Congenital Abnormalities. Lancet 2, 1358, 1961.

4.- Kalter H. y Warkany J.: Congenital Malformations. Etiologic factors and their role in prevention. I, II. New Engl. J. Med. 1983.

5.- Weatherall J.A.C.: The Beginnings of EUROCAT. EUROCAT Series N° 2. Cabay, Louvain-la-Neuve, 1985.



**2. ¿CÓMO ES EL PROGRAMA (ECEMC) Y CUALES SON  
LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION SOBRE MALFORMACIONES Y  
DEFECTOS CONGENITOS?**

**2.1.- ¿Cómo es el ECEMC?**

El Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas es un programa de investigación clínica y epidemiológica de los defectos congénitos del desarrollo humano. Para ello se estructura como un sistema dinámico de registro y análisis de datos sobre recién nacidos. Su organización y metodología se ha recogido en un Manual Operacional. Editado en 1979 (7) con la primitiva información que se recogía, se actualiza con los cambios que a lo largo de los años fuimos introduciendo en 1987 (8). Podemos resumirla como sigue:

### 2.1.1. Organigrama

El ECEMC está compuesto por dos grupos básicos: el Periférico y el Coordinador.

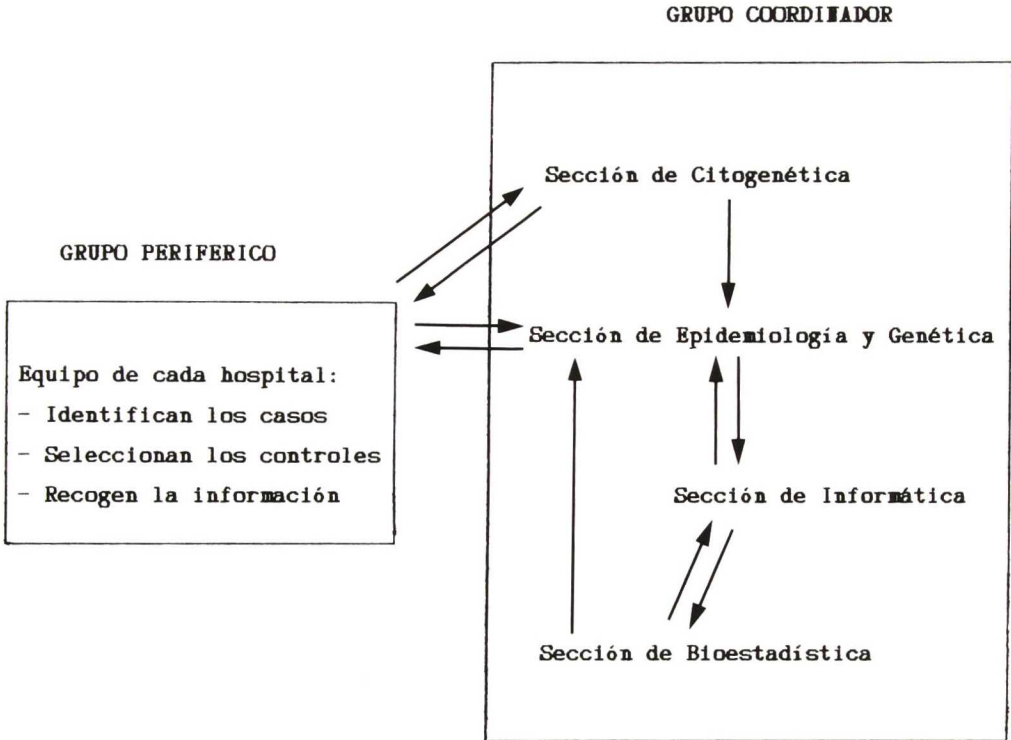
El *Grupo Periférico* está integrado por médicos de diferentes hospitales. En cada maternidad incorporada existe un equipo de médicos colaboradores encabezados por un "médico responsable" que es el encargado de dirigir al equipo en su colaboración con el ECEMC y con el que se comunica directamente el Grupo Coordinador. Los integrantes del Grupo Periférico son los encargados de la detección de los recién nacidos con defectos congénitos y de la selección de sus respectivos recién nacidos controles, de la recogida de la información y del envío de ésta a la sede del Grupo Coordinador.

El *Grupo Coordinador* es multidisciplinario. Está integrado básicamente por médicos, biólogos, matemáticos y especialistas en informática, que cubren los campos de la genética básica, citogenética, epidemiología, bioestadística, dismorfología e informática. Los integrantes del Grupo Coordinador se encargan del control de calidad y uniformidad de los datos enviados, así como de su análisis sistemático.

En el Esquema 2 reflejamos la estructura de ambos Grupos, así como las relaciones entre ellos.

## Esquema 2

### Estructura de los Grupos del ECENC y relaciones entre ellos



#### 2.1.2. Metodología

Su definición operacional convierte al ECENC en un Estudio Retrospectivo caso-control de base hospitalaria.

Retrospectivo porque una vez detectados los recién nacidos afectados de la patología que nos ocupa (los defectos

congénitos) y elegida una muestra de recién nacidos no afectados, recoge datos sobre eventos gestacionales y pregestacionales ya acaecidos en el momento del nacimiento (que es el momento en que se recoge la información).

De tipo caso-control porque la misma información que se recoge para los casos de recién nacidos afectados se recoge para un grupo de recién nacidos sin defectos congénitos (controles). Según nuestro diseño, este grupo de controles se forma escogiendo uno por cada caso.

De base hospitalaria porque la unidad espacial del registro es el hospital (la maternidad).

### **2.1.3. Cobertura**

Aunque el ECEMC comenzó el registro incluyendo sólo recién nacidos vivos, en enero de 1980 amplió el registro a los recién nacidos muertos. Por tanto, actualmente abarca a todos los recién nacidos, sean éstos vivos o muertos.

La unidad espacial del registro es, como ya dijimos, la maternidad y la unidad temporal es el mes. Esto significa que cada maternidad envía mensualmente toda la información recogida, incluyendo el total de los nacimientos ocurridos ese mes en la maternidad. Disponer del total de nacimientos mensuales nos permite estudiar la evolución de las frecuencias de las distintas anomalías (Vigilancia Epidemiológica).

Tabla 3

COBERTURA DEL

ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS  
(Periodo: Abril 1976 - Marzo 1988)

---

- Area: 40 de las 50 Provincias:

Gerona	Madrid	La Rioja
Barcelona	Cuenca	Alava
Lérida	Guadalajara	Guipúzcoa
Tarragona	Toledo	Vizcaya
Valencia	Ciudad Real	Asturias
Alicante	León	La Coruña
Murcia	Burgos	Lugo
Granada	Palencia	Orense
Córdoba	Valladolid	Pontevedra
Cádiz	Zamora	Baleares
Huelva	Segovia	Tenerife
Sevilla	Navarra	Las Palmas
Jaén	Cáceres	Badajoz
Huesca		

Pertenecientes a 15 de las 17 Comunidades Autónomas:

Cataluña	Comunidad Foral de Navarra
Comunidad Valenciana	La Rioja
Región de Murcia	País Vasco
Andalucía	Principado de Asturias
Extremadura	Galicia
Comunidad de Madrid	Islas Baleares
Castilla-La Mancha	Canarias
Castilla y León	Aragón

- Nº Hospitales: 71

- Nº Nacimientos controlados: 672.396

- Nº Casos: 13.673

- Nº Controles: 13.554

---

En la actualidad disponemos de información correspondiente a 71 hospitales en los que colaboran de un modo voluntario y desinteresado más de 190 médicos de toda España (Tabla 3). Hasta este momento hemos controlado más de 670.000 nacimientos.

#### **2.1.4. Detección y descripción de los niños con defectos congénitos (CASOS)**

La normativa referente a este apartado es muy importante ya que de ella depende, de forma más directa, la uniformidad y calidad del registro. Todo recién nacido (vivo o muerto) en una maternidad participante es examinado cuidadosamente para determinar si presenta algún defecto congénito.

Los defectos congénitos que se incluyen son todos aquellos que se detecten durante los tres primeros días de vida, sean mayores o menores. Para los menores disponemos de una definición en función a la cual serán considerados siempre o sólo cuando se den en un niño con otros defectos congénitos (8).

### 2.1.5. Selección de controles

Los datos que se recogen para los recién nacidos con defectos congénitos (a los que denominamos *CASOS*) sólo pueden ser interpretados correctamente cuando se comparan con esos mismos datos recogidos en la población de recién nacidos sin defectos congénitos (*CONTROLES*). Esta información es importante para el estudio de variables asociadas (por ejemplo edad materna, sexo etc), pero sobre todo para el análisis de factores de riesgo (epidemiología analítica de agentes causales). La obtención de esos datos en la población de niños no afectados (controles) podría llevarse a cabo de dos formas: recogiéndolos para todos los recién nacidos o seleccionando una muestra de los mismos. Dado el volumen de datos que se recogen en el ECEMC (más de 150 por niño), se ha optado por la fórmula de selección de una muestra de controles. Esta muestra se obtiene de la siguiente forma: Cada recién nacido vivo registrado por presentar algún defecto o anomalía congénita (caso) lleva emparejado un recién nacido control que es el primer nacimiento vivo después del caso, siempre que tenga su mismo sexo, se produzca en la misma maternidad y no sea un caso. Obtenemos así una muestra de controles de la misma magnitud que la población de casos.

## 2.2.- ¿Cuáles son los resultados de la investigación sobre Malformaciones y Defectos Congénitos?

Dadas las características de diseño del Programa del ECEMC, la investigación es multidisciplinaria, lo que permite abordar su estudio bajo diferentes aspectos que, en cada momento, dependerán del interés prioritario en nuestro medio. Hasta el presente (y sin que ello implique que los datos que tenemos no permitan otros tipos de estudios), hemos abordado esta investigación con un enfoque epidemiológico que, como pudimos apreciar en el Esquema 1, comprende tres puntos diferentes:

- Estudio y vigilancia de las frecuencias (*Vigilancia epidemiológica*)
  - Estudio de las variables asociadas
  - Estudio de los factores de riesgo
- } *Epidemiología descriptiva*  
} *y analítica*

Cada uno de estos enfoques del estudio nos proporciona información sobre la naturaleza de los agentes responsables de los defectos congénitos. De este modo sabremos si el agente responsable es de origen genético o si, por el contrario, se debe a algún agente externo al embrión, es decir de origen ambiental y, por tanto, teratogénico.

### 2.2.1.- Estudio y Vigilancia de las frecuencias (Vigilancia Epidemiológica)

El primer paso para el estudio de las anomalías congénitas consiste en establecer las cifras de frecuencia globales de los diferentes defectos congénitos. Con nuestro programa, el ECEMC, hemos ido estableciendo las frecuencias de las distintas malformaciones congénitas, que eran desconocidas en España. Desde el principio fuimos informando de las mismas, para el total del estudio y para cada uno de los hospitales colaboradores, mediante una revista semestral, el Boletín del ECEMC. Hasta este momento llevamos editados 17 números (9-25). A partir de 1982 cambiamos la estructura de los Boletines incluyendo en ellos cuatro secciones: Colaboraciones, Caso clínico, Revisión de Metodología Estadística y Resultados del ECEMC (enfocados estos últimos en gran parte hacia la vigilancia epidemiológica) (20-25). A partir de 1986, y por motivos presupuestarios, el Boletín pasó a aparecer con periodicidad anual.

Los primeros resultados del estudio se publicaron en forma de Monografía, editada por el SEREM en 1978 (26).

En 1979 publicamos los aspectos epidemiológicos de un grupo de malformaciones y defectos congénitos que seleccionamos en base a que son los que producen más minusvalías (27).

La estructura del ECEMC y su metodología operacional se presentaron en 1981 en la 14<sup>ta</sup> Annual Birth Defects Conference en San Diego (California, EE.UU) así como un estudio sobre Síndrome de Down (28,29). La frecuencia de anomalías del tubo neural (anencefalia y espina bífida) se publicó en Teratology (30) como resumen de las comunicaciones al congreso de la Sociedad Japonesa de Teratología.

En 1986 publicamos en una revista española (31) un estudio globalizado de las frecuencias de defectos congénitos en España utilizando las últimas definiciones y tendencias dismorfológicas. En esos momentos la población controlada era ya de 412.257 recién nacidos vivos y 2.157 recién nacidos muertos.

Poder disponer de las cifras de frecuencia de las distintas malformaciones y defectos congénitos nos proporciona una información de extraordinaria utilidad, ya que nos permite predecir el número de casos que tendremos cada año, si las condiciones y circunstancias que los producen no varían. Pero esto, que es importante desde el punto de vista de la actividad asistencial y su planificación (basada en las necesidades que se derivarán del total de casos que van a nacer con malformaciones), no es suficiente para los objetivos de prevención. Es necesario que sepamos, en cada momento, qué está ocurriendo con esas frecuencias. Partimos del hecho de

que si las condiciones, o los agentes relacionados con las malformaciones no se modifican, la distribución de las frecuencias a lo largo del tiempo y del espacio deberá ser estable dentro de ciertos límites. Pero el desarrollo tecnológico e industrial conlleva la utilización de nuevos productos y sustancias que pueden estar relacionadas con las malformaciones. Toda nueva sustancia no comprobada puede ser un potencial teratógeno. Si uno de estos agentes se introduce en el medio producirá un incremento de la frecuencia del, o de los defectos congénitos que produzca. Por ello, una vez establecidas las frecuencias globales, hemos de poder estudiar su comportamiento temporo-espacial, lo que nos permitirá conocer sus oscilaciones. Un incremento anómalo es un indicio de que algún factor extraño está actuando (o ha aumentado la proporción en que se encontraba uno ya existente). Si la variación de la frecuencia es detectada precozmente, el agente responsable estará aún en el medio, con lo que tendremos más posibilidades de identificarlo.

Teniendo esto en cuenta, resulta fácil comprender que disponiendo de un sistema permanente de registro y estudio de las frecuencias de las distintas anomalías del desarrollo, podemos estructurar un sistema de **Vigilancia Epidemiológica**. Este sistema consiste en efectuar un análisis constante de las cifras de frecuencia en cada periodo de tiempo definido (por ejemplo, cada trimestre), o cada lugar (por ejemplo, cada

Comunidad Autónoma). Cualquier variación significativa de las mismas nos inducirá a investigar sus causas prácticamente en el momento que se están produciendo.

A lo largo de estos años hemos sometido a vigilancia epidemiológica a un amplio grupo de anomalías congénitas, que han mostrado en general un comportamiento bastante homogéneo. Las cifras sitúan a nuestro país entre los de frecuencia baja-media para la mayoría de ellas.

Como ya hemos comentado en el apartado anterior, en 1979 fuimos aceptados como miembros numerarios del International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, habiendo participado en todas las actividades de esta organización encargada de efectuar una vigilancia epidemiológica internacional, así como de facilitar y agilizar el intercambio de información entre sus integrantes, sobre todo ante situaciones excepcionales. Nuestra colaboración, además de la participación en la reunión anual de todos los participantes, queda patente en los Informes Anuales (Annual Reports), en los que podemos apreciar y comparar nuestras cifras de frecuencia con las de los otros países miembros (32-37). En octubre de 1987 fuimos los encargados de organizar la reunión anual en Madrid.

El estudio del comportamiento de las frecuencias de distintas malformaciones congénitas por Comunidades Autónomas mostró bastante uniformidad. Hemos publicado estos resultados por años y por Comunidades Autónomas, para las malformaciones más relevantes, en unas hojas que llamamos **Propositus** (38-43). El objetivo de éstas es poder informar de un modo rápido y conciso de cualquier hallazgo que creamos importante. No constituyen una publicación muy extendida, pero creemos que cumplen bien la meta que perseguimos. Además, cada **Propositus** es lo suficientemente concisa para que se lea en muy poco tiempo. Nuestro objetivo es revertir, de un modo rápido, los conocimientos derivados de la investigación que estamos haciendo en aquellos que deben llevarla a la práctica, que es el modo de conseguir la meta que nos hemos fijado: la Prevención.

Hemos dicho antes que en nuestra población las distintas malformaciones congénitas presentan un comportamiento en general estable a lo largo de los años. Sin embargo, hemos detectado algún comportamiento anómalo. En primer lugar, la **Gastrosquisis** (salida de parte del paquete intestinal por una abertura lateral al cordón umbilical) mostró un incremento epidemiológico entre 1979 y 1981. Este incremento se venía produciendo desde 1975 en los países nórdicos, en los que comenzó a descender en 1981. También pudo detectarse en Australia y en una zona de California. Nuestro estudio fue

presentado en la 15<sup>ta</sup> Annual Birth Defects Conference organizada por la March of Dimes en Birmingham (Alabama, EE.UU.) (44). Un trabajo sobre este incremento se publicó en la Revista de Sanidad e Higiene Pública del Ministerio de Sanidad (45). El estudio epidemiológico comparativo de la Gastrosquisis y el Onfalocele se publicó en la revista Teratology (46).

En 1979 se inició un lento pero constante incremento en la frecuencia de la **Atresia de Esófago** hasta 1982. A partir de entonces su frecuencia se estabilizó en unas cifras (2 por 10.000) superiores a las que tenía en 1979 (0,7 por 10.000). Una posible explicación de este hecho es que niños que hace unos años nacían muertos y, por tanto, su atresia de esófago podía pasar desapercibida, hoy día, gracias al aumento en el nivel de atención sanitaria al embarazo, llegan a nacer vivos. Estos hallazgos fueron publicados como un Editorial en un Boletín del ECEMC (47); posteriormente se publicó un estudio epidemiológico sobre la atresia de esófago (48) y una hoja Propositus (40) en la que se muestra la tendencia de incremento anual, así como la homogénea distribución entre las distintas Comunidades Autónomas.

Las frecuencias de los defectos de la **Inestabilidad de la Cadera**, del **Sistema Nervioso Central** y del **Sistema**

**Genitourinario** han sido también estudiadas y publicadas en distintas revistas españolas (49-51).

Finalmente, acabamos de terminar una Monografía sobre los resultados de diez años de Vigilancia Epidemiológica en España, que está siendo editada por la Dirección General de Planificación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo (52).

**2.2.2.- Estudio de las variables asociadas (Epidemiología descriptiva y analítica)**

El estudio del comportamiento de los diferentes defectos congénitos en relación a una serie de variables nos informa sobre el origen de los agentes responsables, genéticos o ambientales, como se indica en la Tabla 4.

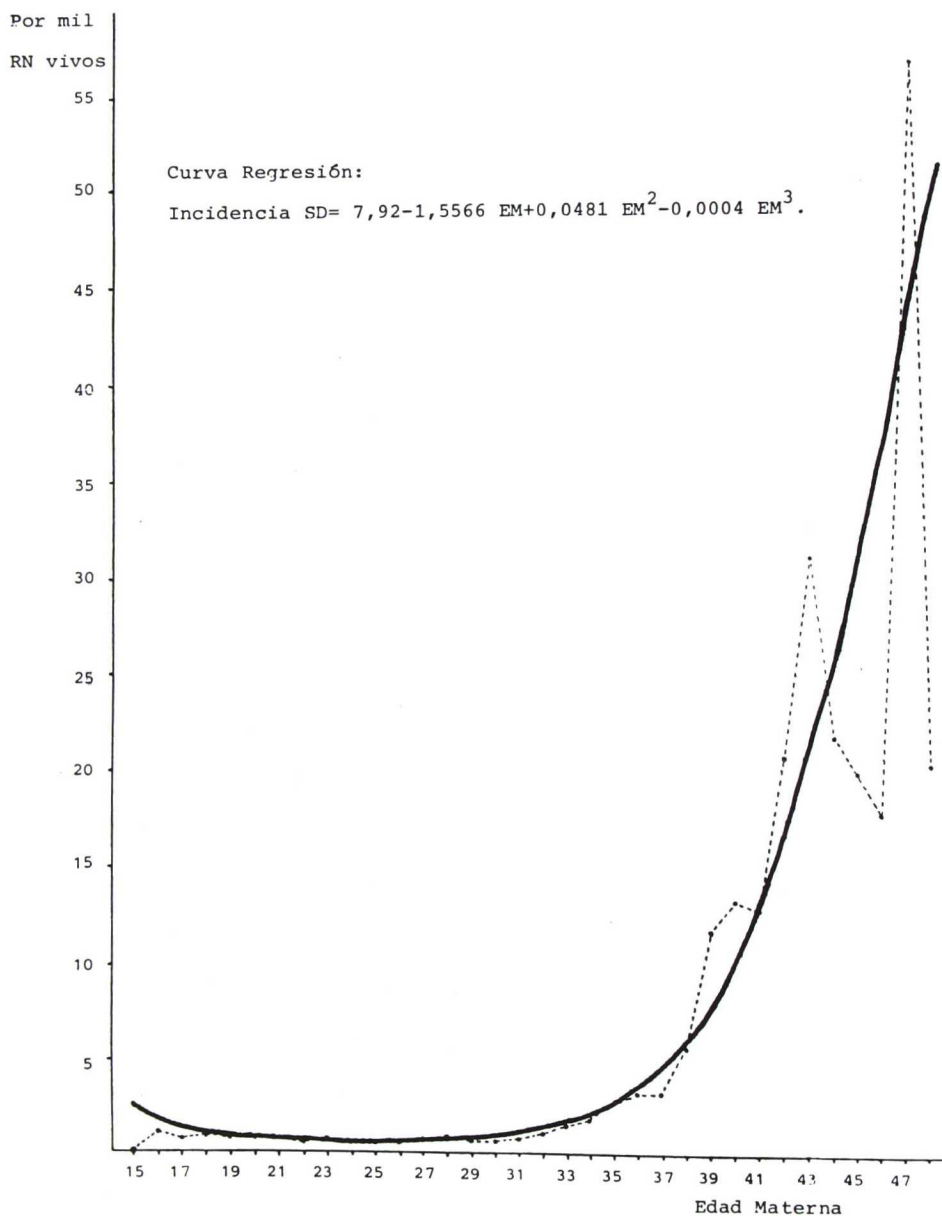
**TABLA 4**

<b>Variable</b>	<b>Efecto fundamentalmente de</b>
<b>Edad materna</b>	<b>Factores ambientales</b>
<b>Paridad</b>	
<b>Sexo</b>	
<b>Variaciones anuales</b>	
<b>Edad Paterna</b>	<b>Factores genéticos</b>
<b>Consanguinidad entre los padres</b>	
<b>Recurrencia familiar</b>	

### ***Edad materna.***

Esta es una de las variables más estudiadas. La relación entre la edad materna y el *Síndrome de Down* es, sin duda, una de las primeras relaciones bien establecidas. Con nuestros datos pudimos establecer, por primera vez en España, el riesgo de Síndrome de Down para cada año de edad de la madre. En la Gráfica 2 podemos apreciar la distribución por años de la frecuencia de S. de Down y el correspondiente análisis de regresión de tercer grado. De la fórmula de regresión pudimos establecer una tabla de riesgos para cada año de edad. Con ella, el asesoramiento genético se podía ya establecer en base a nuestro propios resultados y no a los de otros países (53). Este trabajo formaba parte de uno más amplio sobre epidemiología del Síndrome de Down en España, que fue presentado como Tesina de Licenciatura en C. Biológicas realizada bajo mi dirección. Un resumen de este estudio epidemiológico sobre Síndrome de Down fue presentado en la 14<sup>ta</sup> Annual Conference on Birth Defects organizada por la March of Dimes en San Diego (California, EE.UU.) (29). Estudios posteriores nos permitieron establecer que el 56% de los casos de Síndrome de Down de nuestra población eran hijos de madres mayores de 34 años (54). Mostramos además, cómo se podría lograr una importante reducción de la incidencia de este síndrome en España (55), simplemente reduciendo la proporción de mujeres que está teniendo hijos cuando han rebasado los 34

GRAFICA 2



DISTRIBUCION ANUAL DE FRECUENCIAS PARA SINDROME DE DOWN Y REGRESION DE TERCER GRADO (línea continua ) (53).

años de edad. Si lográsemos pasar del casi 11% actual a un 5% (existente, por otra parte, en muchos países desarrollados) se podrían evitar un tercio de los casos de mongolismo mediante una prevención primaria.

En estos momentos disponemos de datos sobre una población de 900 niños con Síndrome de Down y tenemos resultados epidemiológicos que son importantes tanto para su aplicación sanitaria como para su difusión a la población de mujeres en edad reproductiva. Por ello, estamos terminando una Monografía sobre la epidemiología del Síndrome de Down en España, que será editada por la Dirección General de Planificación Sanitaria (Ministerio de Sanidad y Consumo) en 1989.

Los resultados de los estudios citogenéticos nos han permitido confirmar, en nuestra población, una importante relación con la edad materna para el resto de **anomalías cromosómicas numéricas**, mientras que no se observa esta relación en las **anomalías cromosómicas estructurales no familiares (de novo)**. Uno de mis colaboradores está realizando bajo mi dirección, un estudio epidemiológico de variables (edad materna, edad paterna, sexo, etc.) asociadas a los distintos tipos de **anomalías cromosómicas**, que será presentado como Tesis de Doctorado en Medicina.

Hemos estudiado la relación con la edad materna de otras malformaciones no cromosómicas. Un interesante hallazgo en relación con la edad materna es la que se da en la **Gastrosquisis**. En todos los trabajos publicados, incluido el nuestro (46), la media de las edades maternas es de 21 años. La asociación con esta edad tan joven llevó a Källén y cols.<sup>(47)</sup> a considerar la posibilidad de que pudiera haberse dado un efecto materno derivado de una deficiencia que habrían adquirido estas mujeres durante su periodo embrionario, posiblemente como consecuencia de la acción de un factor ambiental.

#### ***Paridad.***

En el estudio que realizamos sobre **Inestabilidad de la Cadena** (49) también detectamos una mayor frecuencia de las mismas en los hijos de mujeres jóvenes, que se producía por una asociación de este defecto con la primiparidad. Este hallazgo concuerda con la hipótesis de Dunn<sup>(50)</sup>, en el sentido de que una mujer primípara, al tener menor distensión de la musculatura abdominal que la múltipara, dificulta la movilidad intrauterina del feto que, por tanto, presentará mayor tendencia a la luxabilidad de sus caderas.

### **Sexo.**

Algunas malformaciones congénitas presentan una mayor frecuencia de aparición en un sexo que en otro. Esto hace pensar en interacción con factores hormonales, tanto intrínsecos como extrínsecos o ambientales. En este sentido, queremos destacar el estudio que estamos realizando sobre la proporción de sexos en niños con defectos del tubo neural, y cuyos resultados parciales han sido ya publicados en Lancet (56). La importancia de este trabajo radica en que ha aportado nuevos indicios hacia la posibilidad de que la espina bífida sea un proceso heterogéneo en su formación. Nuestros datos siempre mostraron que los defectos del tubo neural (anencefalia y espina bífida) afectaban más a varones que a hembras, mientras que en casi todo el resto del mundo era al revés. En 1986 Seller<sup>(33)</sup>, en el Reino Unido, observa que cuando la afectación espinal es a nivel lumbar o lumbo-sacro, hay más varones afectados; por el contrario cuando la afectación es a nivel torácico, se afectan más las hembras. Pero, mientras que en la población estudiada por Seller, el 37 % de las espinas bífidas eran torácicas, sólo un 2% lo son en nuestros datos. Esto explica por qué en nuestra población hay más varones afectados. Además, parece ser, según la hipótesis de Hall<sup>(4)</sup>, que las espinas bífidas de localización torácica presentan mayor recurrencia. Nuestra altísima proporción de espinas bífidas lumbares puede ser una de las razones por las

que España es un país de baja recurrencia de espina bífida (alrededor de un 2% según nuestros datos). Quizás esto podría influir también en nuestra baja frecuencia. Queda, no obstante, un hecho por estudiar: la mayor proporción de varones con anencefalia que existe en nuestra población. En el resto de los trabajos publicados también se afectan más las hembras. Este aspecto está siendo analizado en estos momentos.

Por otra parte, nuestros resultados abundan en la idea previamente esbozada de que la **Anencefalia** y la **Espina Bífida** son dos procesos distintos en sus causas, aún cuando ambos sean defectos del tubo neural. Este trabajo, que muestra cómo la anencefalia y la espina bífida presentan diferencias epidemiológicas que sugieren que son dos procesos distintos, se presentó en la David Smith on Malformations and Morphogenesis celebrada en 1986 en Burlington (Vermont, EE.UU.) y fue publicado en Proceedings of the Greenwood Genetic Center (57). Poder llegar a separar entidades que antes se consideraban una sola es importante porque, al estudiarlas por separado, las hipotéticas relaciones con variables asociadas o factores de riesgo se van a hacer mucho más evidentes.

Otros defectos congénitos en los que hemos encontrado relación entre la frecuencia de afectación y el sexo son: la **Inestabilidad de Caderas** (49), que se ha descrito que puede

ser hasta ocho o nueve veces más frecuente en mujeres que en hombres. En nuestro trabajo pudimos comprobar cómo todos aquellos factores que afecten a la movilidad del niño (primiparidad, posición podálica...) aumentaban el riesgo de que existiera una inestabilidad de las caderas. Además, observamos que su etiología podía ser explicada por un modelo de herencia multifactorial. Este estudio, realizado bajo mi dirección, fue presentado como Tesina de Licenciatura en C. Biológicas.

Por el contrario, los **defectos de extremidades** son más frecuentes en los varones (27,58). Este es un hallazgo casi constante en todas las poblaciones donde se ha estudiado.

Un defecto congénito muy frecuente, que además sólo se evidencia en varones, es el **Hipospadias** (desplazamiento más o menos importante del meato urinario hacia la parte ventral del pene). En colaboración con varios países pertenecientes al ICBDMs, hemos realizado un estudio epidemiológico descriptivo del Hipospadias (que ha sido publicado como un número monográfico de Acta Pædiatrica Scandinavica) (59) y hemos observado una importante relación con la edad materna joven y la paridad. Esto nos hizo pensar en una relación con factores hormonales bien de origen endógeno materno, bien exógenos, así como con factores relacionados con la fertilidad. En la actualidad estamos analizando la posible influencia de estos

factores hormonales y esperamos terminar esta segunda parte del trabajo conjunto dentro de un año.

También junto a los otros países del ICBDMs, hemos realizado un estudio epidemiológico sobre la **extrofia de vejiga y el epispadias** (60).

*Otras variables.*

Ciertos tipos de defectos congénitos se producen como consecuencia de un proceso que destruye estructuras previamente bien formadas (es lo que llamamos proceso disruptivo). Uno de estos casos es el producido por las **Bridas Amnióticas**. Se trata de fibras del amnios que rodean y constriñen partes del niño, impidiendo el riego sanguíneo y produciendo necrosis con destrucción de estructuras y amputación de partes del cuerpo. En un intento por comprender mejor estos procesos, hemos efectuado un estudio de su epidemiología y, entre otros aspectos, observamos que existe una relación entre la longitud del cordón umbilical y el tipo de defectos que se producen. Así, en los casos en que la brida amniótica había producido destrucción de partes del sistema nervioso central, la longitud media del cordón era significativamente menor que la de los niños controles y que la de los casos de bridas amnióticas en los que no existían

defectos del sistema nervioso, consistiendo la anomalía producida en estos casos en **amputación de partes de las extremidades** fundamentalmente. Los aspectos clínicos de estos defectos congénitos se estudiaron conjuntamente con el grupo de pediatría de la Escuela de Medicina de la Universidad de Florida (EE.UU.). Ambos trabajos se presentaron en la reunión de la David Smith on Malformations and Morphogenesis de 1985 y fueron publicados en el Proceedings of the Greenwood Genetic Center en 1986 (61,62).

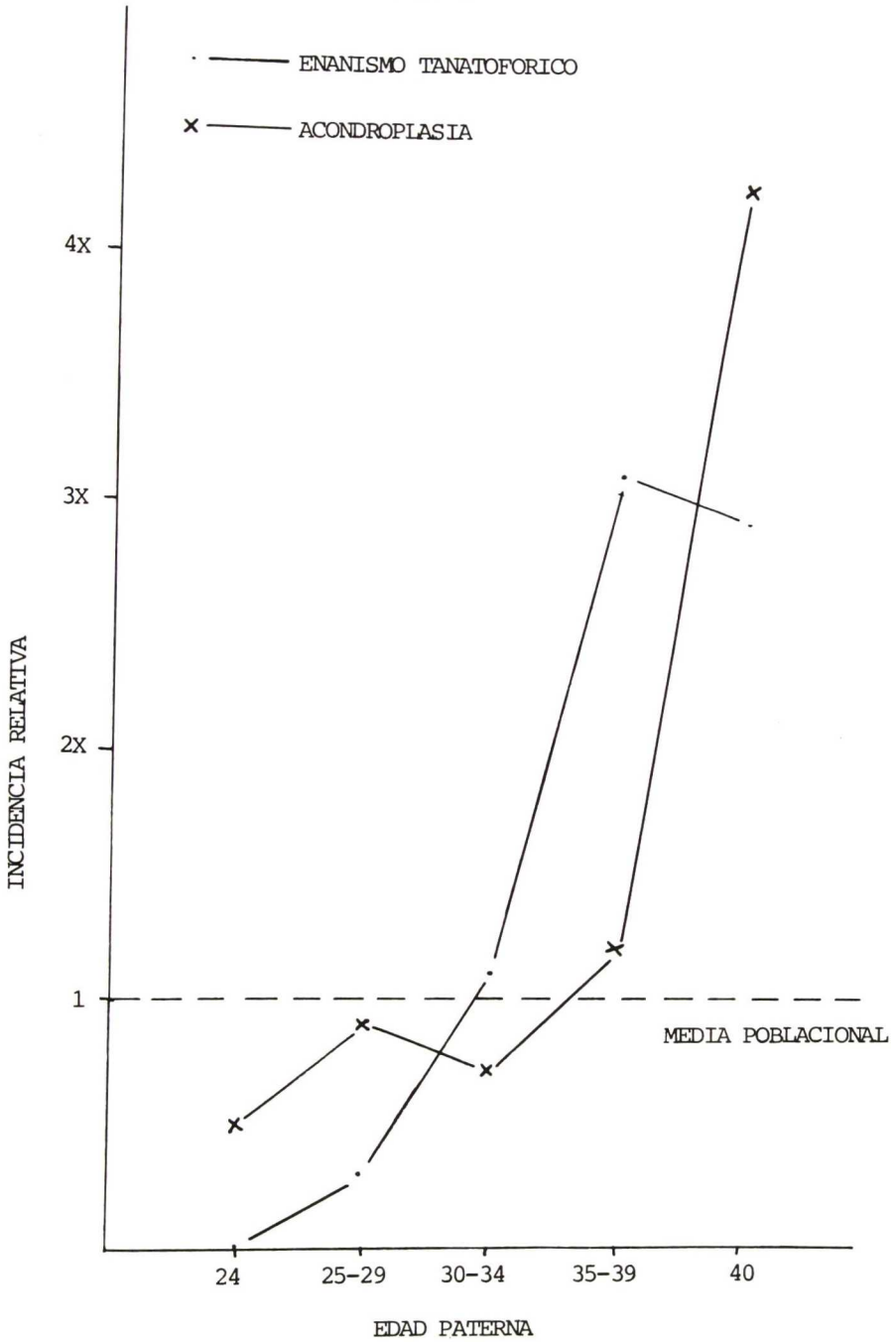
En 1984 obtuvimos una ayuda de investigación para cinco años del Comité Conjunto Hispano-Norteamericano para la Cooperación Científica y Tecnológica, para un proyecto de investigación conjunto con los Centers for Disease Control (CDC) de Atlanta (EE.UU.). El tema de proyecto es el estudio epidemiológico de defectos congénitos para la identificación de agentes causales. Los primeros resultados de nuestro trabajo fueron presentados en la David Smith Workshop on Malformations and Morphogenesis en Burlington (Vermont, EE.UU.), en 1986. Presentamos dos trabajos, uno sobre la epidemiología comparada de una serie de malformaciones entre Atlanta y España, y el otro sobre aspectos epidemiológicos del **Síndrome de Down** en España. Ambos trabajos fueron publicados por el Proceedings of the Greenwood Genetic Center en 1987 (63,64).

Todas esas variables nos inducen a dirigir nuestra investigación fundamentalmente hacia los factores ambientales. Por el contrario, la relación entre la aparición de malformaciones y defectos congénitos y la edad paterna, consanguinidad y recurrencia, que vamos a comentar ahora, nos inducirán a dirigir nuestra investigación esencialmente hacia los factores genéticos.

### ***Edad Paterna***

Como ya hemos comentado, la relación con la edad paterna nos induce a pensar en factores mutagénicos. En este sentido, hemos podido mostrar, por primera vez, que la base genética del **Enanismo Tanatofórico** es, probablemente, una mutación autosómica dominante, siendo todos los casos mutaciones nuevas. Este trabajo se presentó en la David Smith Workshop on Malformations and Morphogenesis de 1986 en Burlington (Vermont, EE.UU.) y fue publicado en Proceedings of the Greenwood Genetic Center (65). Un trabajo más extenso sobre este estudio está aceptado en el American Journal of Medical Genetics (66). La posibilidad de acumular casos (correspondientes a un total de población) con el mismo síndrome malformativo del que se sabe que es una mutación, es importante para el estudio de los posibles agentes mutagénicos. De éstos, los primeros a investigar son las

GRAFICA 3



AUMENTO DE LAS TASAS DE MUTACION CON LA EDAD PATERNA (66).

exposiciones ocupacionales de los padres de los niños afectados. Esto constituye uno de nuestros futuros proyectos de investigación.

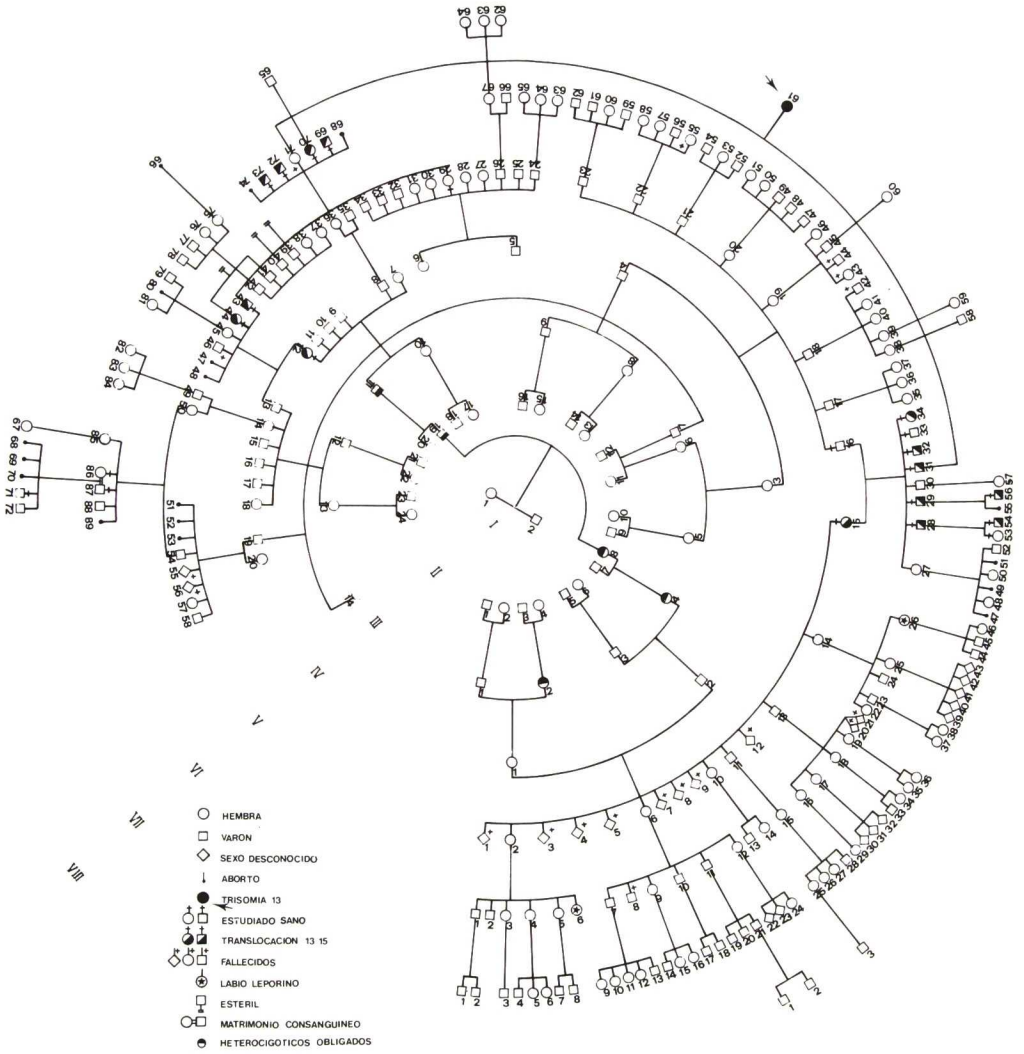
Comentábamos antes que si la población de mujeres que tienen hijos cuando superan los 34 años de edad fuera del 5% en lugar del casi 11% actual, se reducirían hasta un tercio de los casos de S. de Down. Pues bien, dado que la edad materna y la paterna están íntimamente relacionadas, la disminución de la edad en que la mujer tiene sus hijos conllevaría una disminución de la edad de sus maridos. Teniendo en cuenta esto y partiendo de la frecuencia de mutaciones de una serie de síndromes autosómicos dominantes de nuestro Estudio, hemos podido constatar que esta disminución de la edad paterna reduciría en un 10% los síndromes autosómicos dominantes producidos por mutación. De nuestro trabajo se deriva que en el asesoramiento genético no sólo ha de tenerse en cuenta la edad de la madre, sino la del padre. Este trabajo ha sido publicado por el American Journal of Medical Genetics (67).

### *Consanguinidad.*

Para el estudio de las causas genéticas de las malformaciones congénitas es importante el reconocimiento de la consanguinidad entre los padres. La existencia de la misma nos hará sospechar, no sólo que la causa puede ser genética, sino que se trata de un gen autosómico recesivo.

Pero antes de poder utilizar la consanguinidad en los estudios epidemiológicos, debemos conocer cual es la tasa de consanguinidad en nuestra población. En España había muy pocos trabajos sobre la consanguinidad y la mayoría de ellos, o se referían a alguna población determinada, o eran muy antiguos. Con los datos de nuestros controles, que por definición son no malformados y una excelente muestra de la población general, realizamos el estudio de la consanguinidad y su influencia en una serie de aspectos tales como la mortalidad, la fecundidad, la descendencia, etc. (68,69). Estos trabajos constituyeron una Memoria, realizada bajo mi dirección, que fue presentada como Tesina de Licenciatura en C. Biológicas. Hoy sabemos que la proporción de matrimonios consanguíneos en nuestra población es del 2%. A partir de este momento estamos en disposición de abordar el estudio de la consanguinidad entre los padres en relación con la aparición de malformaciones y defectos congénitos. Para su estudio, partimos del hecho de que puede haber dos tipos de consanguinidad: la que el

matrimonio conoce y nos comunica, y aquella que la pareja desconoce. Esta última surge porque pueden tener antecesores comunes muchas generaciones atrás o por pertenecer el matrimonio a una población endogámica (pueblos pequeños cuyas familias se casaron entre sí, por lo que comparten muchos genes). En esta situación, al matrimonio no le une ningún parentesco cercano, pero la probabilidad de tener los mismos genes es mucho mayor que la de individuos pertenecientes a poblaciones o familias diferentes. Una consecuencia de la práctica de la endogamia es que favorece la aparición de homocigotos recesivos. Esto nos llevó a descubrir una población de alto riesgo genético, por una alta proporción de portadores de una anomalía cromosómica en balance. Se trataba de una niña en la que encontramos una trisomía del cromosoma 13 pero con una translocación 13-15. La madre era portadora de esta translocación e, inesperadamente, el padre era también portador de la misma translocación. El matrimonio aseguraba que no les unía parentesco alguno; además, tenían apellidos diferentes. No obstante, el pueblo era muy pequeño y entraba dentro de nuestra hipótesis de posibilidad de consanguinidad entre ellos por endogamia. El médico colaborador de ese hospital estudió el pueblo, hizo el árbol genealógico (Esquema 3) y descubrió que el matrimonio procedía de una misma pareja siete generaciones atrás. Este estudio, dirigido por mí, se presentó como Tesina de licenciatura por el médico



colaborador. El estudio citogenético completo fue publicado por el American Journal of Medical Genetics (70).

Estamos realizando un estudio epidemiológico del **Síndrome de Meckel** (que es autosómico recesivo) en nuestra población. Hemos podido constatar que su frecuencia es mayor en una zona (dos provincias) que en el resto. Cuando estudiamos la consanguinidad y comparamos la de las distintas zonas detectamos que, en esas dos provincias, la proporción de matrimonios consanguíneos es el doble que en el resto, lo cual favorece la aparición de caracteres recesivos, el síndrome de Meckel en este caso.

#### ***Recurrencia familiar.***

Un aspecto importante en la identificación de los defectos congénitos de causa genética es la existencia de otros parientes afectados (recurrencia familiar). Este aspecto es siempre abordado cuando estudiamos cada defecto congénito en busca de sus agentes causales. El análisis de la recurrencia de los defectos del tubo neural se envió al Congreso de la Sociedad Japonesa de Teratología y el resumen fue publicado en la revista Teratology (71).

Hemos tenido ocasión de estudiar la transmisión de la **polidactilia preaxial** con trifalanga del pulgar a lo largo de seis generaciones en un pueblo muy pequeño de la provincia de Madrid. La primera parte de este estudio, realizado bajo mi dirección, fue presentada como Tesina de Licenciatura por el médico responsable. El trabajo total, con el estudio de todo el pueblo, se presentó como Tesis de Doctorado. Un resumen del mismo fue aceptado para su presentación en la Birth Defect Conference de 1982 en Birmingham (Alabama, EE.UU.) (72).

### ***Anomalías Cromosómicas.***

La identificación de una **alteración cromosómica** nos informa, directamente, de la causa de las malformaciones congénitas que presenta el niño (si bien desconocemos la causa de la anomalía cromosómica).

Hemos encontrado anomalías cromosómicas en distintos tipos de cuadros polimalformativos. La definición operacional de nuestro Programa considera como una meta a alcanzar la realización de un estudio cromosómico a todo niño que presente dos o más defectos congénitos. En los cariotipos realizados hasta la fecha hemos podido constatar que, sin incluir los casos de síndrome de Down, alrededor del 19% de estos casos tenían una anomalía detectable de los cromosomas, siendo el 10% de éstas estructurales. Los resultados de estos estudios

han sido presentados en congresos y publicados en diferentes revistas (73-77). Un aspecto interesante derivado de nuestra metodología de estudio sistematizado, es que hemos podido constatar que la expresión clínica de las anomalías cromosómicas es muy heterogénea. En cuadros que se consideraban bastante característicos, como los correspondientes a las trisomías 13 y 18, hemos podido determinar que presentan un alto grado de variación. Así, las malformaciones de las extremidades y los defectos del tubo neural, fundamentalmente la espina bífida, son hallazgos bastante frecuentes en la trisomía 18. Esto sólo podía delimitarse mediante un estudio sistematizado y con un diseño que fuera independiente de que el aspecto del niño recordara a otros casos con la trisomía 18. En otras situaciones, niños con un aspecto bastante clásico de la trisomía 13, presentaban un cromosoma extra del par 18. Sin embargo, el hecho más llamativo corresponde a un niño que presentaba una ciclopiya y que en el estudio cromosómico mostró una trisomía del par 21, es decir, un síndrome de Down. Este hallazgo se presentó en uno de los Boletines del ECEMC (78) para llamar la atención sobre la necesidad de efectuar estudios cromosómicos a todos los niños con malformaciones. Un trabajo más extenso ha sido aceptado para su publicación en el American Journal of Medical Genetics y, además, va a dar lugar a un editorial, según nos han comunicado (79).

Efectuar los estudios cromosómicos sobre casos siguiendo una metodología y que corresponden a una población definida de la que tenemos información, nos permite ser más ambiciosos en el estudio de las causas. En el momento que el número de casos con anomalías cromosómicas sea suficiente, podremos efectuar un estudio epidemiológico de los mismos, encaminado a intentar identificar las posibles causas de la anomalía cromosómica. Esto constituye un proyecto de futuro, pero que sólo puede ser abordado si se dispone de una sistemática de estudio.

#### *Identificación de Síndromes.*

Una parte importante de nuestra investigación es reconocer entidades clínicas que puedan constituir síndromes genéticos y poder así elaborar el correspondiente asesoramiento a la familia. En este sentido, hemos podido describir tres síndromes muy raros (sólo se han publicado cuatro o cinco casos de cada uno de ellos), y confirmado su modelo de herencia. Estos son: el S. de **Bartsocas-Papas** que se presentó en el Congreso de Genética Humana de Bilbao en 1986, y que se está terminando de escribir para su publicación en el *American Journal of Medical Genetics*. Su herencia es autosómica recesiva por lo que el riesgo de repetición familiar es del 25%. Es un síndrome letal y el matrimonio de nuestro estudio había tenido tres hijos afectados y dos sanos. Los síndromes

de Hay-Wells y Adams-Oliver son otros dos cuadros muy raros cuyo estudio se está finalizando. Ambos son autosómicos dominantes y, en ambos, los casos esporádicos se asocian a una edad paterna avanzada, que es lo que se espera para las mutaciones frescas.

Una vez que identificamos un síndrome, podemos calcular tanto su frecuencia en nuestra población, como la tasa de mutación (para los autosómicos dominantes) y la frecuencia de portadores del gen (para los recesivos) (66, 67). Estos datos van a ser de mucha utilidad para el asesoramiento genético porque, cuando no se conocen, la información que se ofrece a la familia se basa, generalmente, en las frecuencias de otras poblaciones. Ello implica que, por ejemplo, si la población de referencia tiene una tasa de consanguinidad superior a la nuestra, estemos dando unos riesgos de repetición superiores a los que realmente existen. Es también posible que se de la situación contraria. Nuestro Programa es el único que puede abordar este estudio tanto para la población total como por Provincias o Comunidades Autónomas.

Uno de los factores de riesgo para malformaciones congénitas que hoy se acepta, es la existencia de gemelaridad. Nuestro diseño de trabajo incluye la información sobre todos los partos gemelares, por lo que hemos iniciado el estudio de una serie de aspectos generales que nos permitan conocer mejor

esta población. La relación del sexo, tipo de gemelos, edad gestacional, etc., han sido objeto de un trabajo que se ha publicado en Anales Españoles de Pediatría (80).

#### BIBLIOGRAFIA CITADA

- 1.- Källén B. and Lindham S.: A women's birth cohort effect on malformations rates. Int. J. Epidemiol. 11:398-401. 1982.
- 2.- Dunn P. M.: Congenital dislocation of the hip (CDH). Necropsy studies at birth, Proc. R. Soc. Med. 62: 1035, 1969.
- 3.- Seller M.: Sex ratios in neural tube defects. Lancet July 26, p. 227. 1986.
- 4.- Hall J.G., Keena B.: Distinguishing primary neurulation from canalization (secondary neurulation) defects among neural tube defects associated with teratogenic exposure. Paper read at the David W. Smith workshop on malformations and morphogenesis (Burlington, Vermont, Aug 11-14, 1986).

### 2.2.3.- Estudio de los factores de riesgo (Epidemiología descriptiva y analítica)

Como pudimos apreciar en la Tabla 2, son muy pocos los agentes productores de malformaciones que conocemos, y sospechamos que muchas de las malformaciones cuyas causas no se han identificado, puedan ser debidas a agentes ambientales. Hace algunos años se tendía a considerar como factor ambiental todo aquello que llegaba al niño a través de la madre (por ejemplo, un medicamento) y que, en la mayoría de las ocasiones, la placenta era una auténtica barrera de protección que impedía el paso de casi todas las sustancias. Hoy día se han abandonado estos conceptos y se sabe que la placenta no es tal barrera sino el órgano mediante el cual el feto se relaciona con el medio.

En nuestro estudio consideramos como ambiente a todo aquello que queda por fuera de la piel del embrión o feto, es decir, el líquido amniótico, las membranas que lo rodean, la placenta, el útero, el resto del cuerpo materno y, finalmente, todos los factores físicos y químicos que pueden llegarle a través de la madre (Esquema 4). Alteraciones en cualquiera de ellos podrían inducir malformaciones o aumentar el riesgo de producirlas. La identificación de un agente teratogénico nos

permite, en la mayoría de las ocasiones, una prevención sencilla, ya que consiste en evitar que la mujer embarazada esté expuesta a dicho factor.

**ESQUEMA 4.**  
**FACTORES AMBIENTALES**

---

Para el embrión o feto humano, el ambiente es todo lo que queda por fuera de su piel, esto es:

- Líquido amniótico
- Membranas que lo rodean
- Placenta
- Utero
- Resto de cuerpo materno
- Factores físicos y químicos que rodean a la madre



Alteraciones en cualquiera de ellos  
podrían inducir anomalías del desarrollo



TERATOLOGIA →

Estudia el efecto adverso  
de los factores ambientales  
sobre el desarrollo

---

Como es lógico, una parte muy importante de nuestra investigación está encaminada a la identificación y cuantificación de estos agentes teratogénicos. Uno de los primeros análisis que realizamos en este sentido fue la constatación inmediata de que el **aceite tóxico** no producía malformaciones congénitas en los hijos de las mujeres embarazadas que padecieron la intoxicación (81). Aunque este resultado negativo es de gran importancia, creemos que no es menos importante el hecho de que nuestro Programa pudo comprobarlo, pudo realizar el estudio epidemiológico inmediato y si el efecto hubiera sido positivo lo habríamos detectado precozmente. Creemos que este ejemplo demuestra la eficacia de este Programa para situaciones extraordinarias en las que se pueden obtener resultados casi inmediatos.

Hemos efectuado trabajos globales sobre factores de riesgo ambientales en los que hemos cuantificado algunos agentes tanto maternos como ambientales no-maternos que han sido publicados en revistas españolas. El objetivo era llamar la atención hacia la necesidad de conocer los riesgos potenciales de cada uno de ellos para la gestación. La teoría general, junto a alguno de nuestros resultados, se presentaron en un curso de verano de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo de Santander, y fue publicado en su totalidad (82). Otros aspectos de este mismo problema se han publicado como tres capítulos de un libro (83-85).

No obstante queremos comentar, por su relevancia e interés para la prevención, algunos de los resultados específicos que hemos encontrado.

La primera preocupación que surge siempre que se habla de factores teratogénicos se refiere a los medicamentos ingeridos por la mujer gestante. En este sentido hemos de decir que, aunque se ha sospechado de prácticamente todos los tipos de fármacos, son muy pocos de los que se ha podido comprobar su efecto teratogénico (como pudimos apreciar en la Tabla 1). Esto no quiere decir que alguno de los que no se ha confirmado su efecto adverso no lo sea, sino que es muy difícil su estudio y confirmación. No obstante, hoy día se reconoce que los estudios epidemiológicos tipo caso-control son un magnífico sistema para su análisis. Mediante este tipo de estudios se puede detectar un teratógeno y cuantificar su riesgo.

### ***Medicamentos.***

En relación con los medicamentos, hay que tener muy claro que cuando una mujer padece una enfermedad estando embarazada, hay que tratarla. En primer lugar, porque no se puede abandonar a esa mujer al riesgo que para ella suponga la enfermedad; y segundo, porque en muchas ocasiones la enfermedad supone un

grave riesgo para el niño. Para poder abordar esta difícil situación de un modo satisfactorio, será muy útil para el clínico y, sobre todo, de un gran beneficio para la madre y el niño, disponer de información sobre el riesgo que supone la enfermedad y el riesgo potencial de los distintos medicamentos que pueden utilizarse para su tratamiento. Esto es lo que estamos tratando de hacer con los datos de nuestro Programa. No obstante, para que el resultado de esta investigación sea eficaz, hay que realizarlo coordinado con las estructuras administrativas adecuadas que se encargen de su puesta en práctica. En este sentido, estamos realizando, dentro del Sistema Español de Farmacovigilancia (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo), el estudio y cuantificación de los riesgos de los distintos fármacos. Para el análisis del riesgo y, sobre todo, para el control de las variables relacionadas que pudieran introducir un sesgo en los resultados, es necesario conocer cómo es el consumo de los distintos productos por la población control. Por eso, hemos finalizado un trabajo sobre el perfil del consumo de medicamentos por la mujer embarazada en nuestro medio, que ya ha sido editado como una monografía por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad) (86).

En 1984 abordamos el estudio del efecto de los **antiepilépticos**. Al igual que en otras poblaciones, en la nuestra estos fármacos aumentan el riesgo global para defectos congénitos 2-3 veces el riesgo poblacional. En este trabajo pudimos constatar también la gran cantidad de politerapia utilizada por las mujeres epilépticas de nuestra población, así como el aumento de la gravedad de los defectos que tenían sus hijos a medida que aumentaba el número de fármacos antiepilépticos utilizados conjuntamente (87). Este trabajo, realizado bajo mi dirección, se presentó como Tesina de Licenciatura en Medicina.

Una carta sobre la combinación de hidantoínas y valproato y la asociación con algunos defectos congénitos ha sido publicada en Anales Españoles de Pediatría (88).

La relación entre la ingesta de **benzodiazepinas** durante la gestación y la aparición de labio leporino y/o paladar hendido en el niño, ha sido objeto de varios estudios con resultados contradictorios. Con los datos de nuestro programa hemos podido detectar un riesgo tres veces superior al poblacional (89). Este resultado, aunque no implica un riesgo muy alto, es importante debido a que la mayoría de las veces, estos productos constituyen un tratamiento de complacencia, por lo que no se justifica someterse a la posible existencia de un riesgo, por pequeño que éste sea.

Un grupo de fármacos que siempre ha sido objeto de preocupación son las **hormonas sexuales** utilizadas durante la gestación. En un primer trabajo estudiamos su utilización por nuestra población (90) y, posteriormente, el riesgo que pueden tener aquellas que son utilizadas a altas dosis durante épocas tempranas de la gestación. Con nuestros datos tuvimos ocasión de comprobar cómo altas dosis, utilizadas generalmente como tests de embarazo, aumentan el riesgo para defectos del tubo neural hasta nueve veces el de la población general (91). Este es otro caso en el que no existe justificación médica para la utilización de estos preparados. En la mayoría de las situaciones, estos productos son utilizados sin prescripción facultativa, por lo que una buena información sanitaria de estos problemas conduce a la prevención de los defectos congénitos que pueden producir.

En los últimos años se ha descubierto en EE.UU. un nuevo teratógeno cuyo riesgo es tan grande como el que producía la talidomida. Se trata del **ácido retinoico** en su forma de utilización oral. Su ingesta durante la gestación produce un cuadro clínico constituido por anomalías del sistema nervioso central (generalmente microcefalia), alteraciones del oído (esencialmente anotias o microtias graves) y cardiopatía congénita. Dado que los ácidos retinoicos son derivados de la vitamina A, el hallazgo del efecto teratogénico de aquéllos ha producido una gran preocupación en todos los países sobre el

sospechado, y nunca confirmado, efecto adverso de la **vitamina A**. Esta preocupación nos llevó a iniciar un proyecto de trabajo sobre el retinol en nuestra población. El resultado más inmediato fue la elaboración de un estudio epidemiológico sobre la vitamina A, que es el primero que ha podido realizarse en todo el mundo. Los resultados previos han sido publicados en una carta a Lancet (92). Un primer trabajo se publicó en la revista de la Seguridad Social de España (93) con objeto de difundir esta preocupación e impedir posibles efectos adversos, y otro estudio más detallado ha sido aceptado por la revista Teratology (94).

Con objeto de difundir y puntualizar los aspectos que deben tenerse en cuenta para que el cuidado del embarazo y de la mujer embarazada sea óptimo, hemos publicado dos artículos en la revista de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (95, 96).

#### *Otros factores.*

En 1984 efectuamos un estudio sobre la posible influencia de la **gripe y la fiebre** padecida por la mujer embarazada sobre la aparición de defectos del tubo neural. En este trabajo pudimos constatar que, en nuestra población, la gripe materna aumentaba tres veces el riesgo poblacional para defectos del

tubo neural. El trabajo se presentó en la David Smith Workshop on Malformation and Morphogenesis en Boca Ratón (Florida, EE.UU.) y fue publicado por el Proceedings of the Greenwood Genetic Center (97). Asimismo, un trabajo más extenso se publicó en una revista española (98).

### ***Otras Actividades***

Creemos que para llegar a conseguir los objetivos que nos hemos marcado de Prevención de Malformaciones Congénitas, es imprescindible que los resultados de la investigación lleguen rápidamente a los responsables de su aplicación. Por ello, un aspecto importante, al que le hemos dedicado especial atención, es el referente a la puesta al día de los médicos colaboradores. Muchos de los resultados derivados de la investigación sobre malformaciones congénitas han de ser aplicados en la práctica clínica para que ejerzan su efecto preventivo. Por ello, es de enorme importancia que esos resultados lleguen, lo más pronto posible, a aquellos profesionales que deben aplicarlos. Así, cada año, desde 1978, hemos organizado una reunión científica con todos los colaboradores (99-109). Por otra parte, somos conscientes de las dificultades que la mayoría de nuestros colaboradores tiene para la obtención de bibliografía actualizada, lo que les impide un rápido acceso a los nuevos conocimientos

clínicos. Por ello, en un intento de mitigar estas dificultades, organizamos unos **Sábados Clínicos** (110), de los que realizamos dos. Dado el interés que provocaron, los hemos transformado en cursos intensivos de Dismorfología de los que ya hemos efectuado el primero (111). Por los mismos motivos, hemos estructurado otra serie de cursos intensivos de metodología epidemiológica de los que también hemos realizado el primero (112). El próximo curso de Dismorfología será en mayo de 1989 y el tema central es "Anomalías Craneofaciales".



**3.- ¿PARA QUE UN PROGRAMA PERMANENTE DE INVESTIGACION  
SOBRE MALFORMACIONES Y DEFECTOS CONGENITOS?**

Está claro que el objetivo que perseguimos con la existencia de un sistema de estudio de malformaciones y defectos congénitos es, obviamente, la prevención; pero **¿para qué un estudio permanente?** Hoy día sabemos que cualquier producto nuevo que se introduce en el medio como consecuencia del desarrollo es un potencial agente teratogénico (hasta que no se demuestre lo contrario), mutagénico (muchas veces son los mismos) y, posiblemente, cancerígeno. Es indiscutible que una sociedad debe desarrollarse, pero no es menos cierto que el desarrollo debe suponer una mejora de la calidad de vida y no algo que acelere su deterioro. Por ello deben estructurarse, al mismo tiempo, todos los sistemas necesarios que permitan detectar las parcelas de ese desarrollo que puedan tener un efecto adverso.

Por otra parte, la incorporación de la mujer al trabajo fuera de casa es ya una práctica habitual en nuestra sociedad, teniendo acceso, cada vez más, a profesiones y puestos tradicionalmente reservados al hombre (minería, industrias químicas, etc.), en los que va a entrar en contacto con substancias con las que antes no tenía relación y de las que desconocemos su posible efecto sobre el embrión y el feto. Además, esas substancias van a estar presentes durante los tres primeros meses de sus embarazos, que es cuando pueden ser más dañinas. Esta situación requiere la existencia de un sistema que permita detectar esos posibles efectos adversos.

Como hemos comentado en la presente Memoria, un sistema para establecer este control es vigilar las frecuencias, y otro, el estudio del potencial efecto de los distintos agentes bajo sospecha, mediante el estudio caso-control. Pero dado que los agentes pueden variar y que el acúmulo de casos suficientes es lento, el mejor sistema es el de un registro permanente.

Los resultados de esta investigación continua tienen aplicación inmediata para la prevención, en dos vertientes:

1.- Planificación sanitaria

2.- Aplicación asistencial

### 3.1.- Planificación sanitaria.

El conocimiento de las frecuencias de las distintas anomalías del desarrollo es un dato que nos permite predecir el número de casos a los que vamos a tener que atender, tanto en los aspectos institucionales como asistenciales y sociales. Disponer de los datos para cada Comunidad Autónoma hace que esta predicción sea más exacta. Además, permitirá que cada una disponga de una estimación de sus propias necesidades. Toda planificación basada en nuestros datos será mucho más realista y, por consiguiente, más eficaz y económica.

En la presente Memoria hemos expuesto cómo la vigilancia epidemiológica proporciona un medio para llegar a identificar agentes ambientales responsables de incrementos epidémicos. Dependiendo del agente que sea, se necesitarán medidas adecuadas para controlarlo o, en última instancia, aislar a la mujer embarazada del mismo. Es decir, los resultados deben utilizarse para planificar las medidas necesarias para que se impida su efecto teratogénico.

Por otra parte, basándonos en los resultados obtenidos al estudiar una serie de variables, también van a poderse estructurar medidas sanitarias preventivas. Así por ejemplo, hemos observado que una gran proporción de casos con síndrome

de Down son hijos de mujeres mayores de 34 años y que el porcentaje de mujeres que tienen hijos cuando sobrepasan esta edad es muy alto en nuestro país. Una campaña de información dirigida a la población, encaminada a que se reduzca la proporción de mujeres que tiene hijos cuando sobrepasan los 34 años de edad, disminuiría la incidencia de este síndrome en nuestro país.

El trabajo que hemos realizado sobre la influencia de la edad paterna en la producción de mutaciones nuevas, es también importante para una planificación de la información a la población. Una edad paterna joven reduce (previene) la aparición de los síndromes debidos a mutaciones nuevas.

Los medicamentos ingeridos sin control médico suponen un riesgo innecesario y, a veces, muy grave para el embarazo. Por otra parte, informaciones no bien dirigidas sobre efectos beneficiosos de determinados fármacos (como es el caso de los complejos polivitamínicos) así como de posibles efectos adversos de otros productos, podrían estar induciendo un comportamiento erróneo de la población de gestantes. En el primer caso, porque aún pudiendo ser beneficioso un determinado medicamento, su utilización durante la gestación ha de realizarse bajo el control del médico, ya que es el que puede calibrar la dosis adecuada en cada circunstancia, e, incluso, las situaciones en las que no debieran utilizarse. En

el segundo caso, porque aún cuando un determinado producto pueda suponer un riesgo adverso para el embrión o el feto, la causa por la que una mujer necesita esa medicación puede suponer un riesgo mayor que el del medicamento. Nuevamente, es el clínico el que puede y debe evaluar estos riesgos. Es el único que puede establecer un tratamiento teniendo en cuenta el binomio riesgo-beneficio, tanto para la madre como para el niño. Una mujer embarazada debe conocer todas estas situaciones, ya que una auto-decisión por parte de ella de seguir o no un tratamiento farmacológico prescrito por un especialista, al igual que la de automedicarse, aumentan gratuitamente el riesgo para malformaciones congénitas.

De todo lo anterior se desprende que para que los resultados de la investigación sean útiles, deben planificarse las medidas sanitarias más adecuadas para que ejerzan su objetivo: la **prevención**. Pero, para prevenir los daños que situaciones como las que hemos comentado pueden provocar, es necesario hacer llegar esos resultados a quienes los tienen que llevar a la práctica que, en unos casos, son los médicos y, en otros, las propias mujeres.

Resulta fácil entender que, en cada caso, el medio de difusión debe ser diferente. Así, la información dirigida a la mujer ha de estructurarse de modo que sea entendible por la población menos culta y mediante un sistema al que esta población tenga

acceso (según nuestros datos, el 1,5% de las mujeres que están teniendo hijos son analfabetas, el 68,5% tienen estudios primarios completos o incompletos, el 24,5% estudios secundarios y el 5,5% universitarios). Por ejemplo, si una campaña de este tipo se organiza mediante carteles en autobuses y metro, nos estamos olvidando de las personas que no saben leer (un 1,5% de todas las mujeres que están teniendo hijos, según nuestros datos) y los lugares sin estos medios de transporte (que son la mayoría y además donde se sitúa la población de menor nivel cultural).

La importancia de que estos conocimientos lleguen a las mujeres adquiere una relevancia enorme en el caso de dos agentes de utilización social: el tabaco y el alcohol. Especialmente éste último, del que se estima que produce minusvalías psíquicas con una frecuencia similar a la del Síndrome de Down (que se considera la principal causa de minusvalías psíquicas).

Por otro lado, hemos de posibilitar que los profesionales de la medicina tengan acceso, cualquiera que sea su costo, a los nuevos conocimientos, porque ellos son los que tienen que poner en práctica la mayoría de los resultados de la investigación para que se prevengan estas anomalías del desarrollo.

Por último, y para cierto tipo de factores ambientales (por ejemplo, residuos industriales, contaminantes, aditivos, sustancias ocupacionales, etc) será la propia Administración la que deba estructurar las medidas adecuadas para el control de los mismos. No debemos olvidar los desastres provocados por el metilmercurio en la bahía de Minamata, los escapes de dioxina en Seveso y Hamburgo, el agente naranja en Vietnam, el de metilisocianato en Bhopal y el más reciente desastre nuclear en Chernobil.

### 3.2.- Aplicación asistencial

Todo resultado que nos lleve al diagnóstico de un síndrome de etiología conocida (génico, cromosómico, ambiental) permite la estimación de las probabilidades (riesgos) de repetición en futuros hijos y, en algunos casos, en otros parientes. En muchas situaciones, esta información va a ser tranquilizadora para la familia que se ve, así, libre de la angustia de creer que tiene mucho riesgo para que se repita una situación tan dramática como es tener un hijo con malformaciones congénitas.

En otros casos, poder dilucidar precozmente el tipo de afectación que tiene el niño, permite aumentar las expectativas de sobrevivencia tras un tratamiento precoz. Esto es de una enorme importancia. Cuanto más precoz sea la detección e identificación de una anomalía (incluso poder detectarlo en el feto), mayor será la expectativa de vida. Un ejemplo puede explicar muy bien este concepto. Una obstrucción uretral intrauterina puede producir un cuadro polimalformativo tan grave que el niño va a sobrevivir sólo unas horas o unos días. Si la obstrucción uretral se detecta precozmente durante el embarazo, podría en algunos casos realizarse una intervención antenatal que elimine la obstrucción de la uretra y, por ende, todo el resto de malformaciones que componen el cuadro, y el niño será normal. Pero para llegar a esta

situación primero ha sido necesario saber que esos cuadros se producían simplemente por una obstrucción uretral (en el Boletín del ECEMC número 1, Serie II, pags.15-18. 1982, presentamos un caso de obstrucción uretral con todo el cuadro polimalformativo).

Podemos, pues, considerar que todo nuevo conocimiento sobre la clínica y la etiología de los defectos congénitos, va a tener importancia en la práctica asistencial, que adquiere así un nivel de calidad y eficacia superior, con el consiguiente beneficio para la salud pública.

Programas permanentes de estudio, como el que hemos organizado, permiten enfocar el problema de las malformaciones y defectos congénitos hacia la obtención de la información necesaria para conseguir una *Prevención Primaria*.

Si sólo nos preocupara (o sólo diéramos prioridad) a las acciones tendentes a desarrollar las prevenciones secundarias y terciarias, estaríamos haciendo un flaco servicio a la sociedad.

Por otra parte, si se priorizan todos aquellos proyectos de investigación que propicien un aumento del nivel de desarrollo económico, y olvidamos estructurar las medidas necesarias para detectar los efectos adversos que ciertas actividades (por muy

rentables que sean) pueden producir sobre el desarrollo embrionario del niño, estaremos abocados a una disminución de la calidad de vida. El beneficiario de todo el esfuerzo destinado a controlar esas situaciones va a ser el niño y, por tanto, el futuro del ser humano.

\* \* \* \* \*

#### 4.- BIBLIOGRAFIA

1.- FRECUENCIA DE LAS MALFORMACIONES CONGENITAS EN AMERICA LATINA. RESULTADOS DE UN ESTUDIO COOPERATIVO.

E. E. CASTILLA, J. E. PAZ y M. L. MARTINEZ-FRIAS

Rev. Méd. Chile 103:331, 1975

2.- HEREDABILIDAD DE LAS MALFORMACIONES DE MIEMBROS EN EL HOMBRE.

J. E. PAZ, E. E. CASTILLA, M. L. MARTINEZ-FRIAS.

Mendeliana 1, 27:30, 1976

3.- DESCRIPTIVE SYSTEM FOR CONGENITAL LIMB ANOMALIES.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, E. E. CASTILLA AND J. E. PAZ.

Teratology, 15:163-170, 1977

4.- PATTERNS OF COMBINED LIMB MALFORMATIONS.

E. E. CASTILLA, M. L. MARTINEZ-FRIAS AND J. EUGENIO PAZ.

Teratology, 16:203-210, 1977

18.- BOLETIN DEL E.C.E.M.C

M. L. MARTINEZ-FRIAS

Primer Semestre nº 9, 1981

19.- BOLETIN DEL E.C.E.M.C

M. L. MARTINEZ-FRIAS

Segundo Semestre nº 10, 1981

20.- BOLETIN DEL E.C.E.M.C

M. L. MARTINEZ-FRIAS

Primer Semestre 1982 Serie II nº 1

21.- BOLETIN DEL E.C.E.M.C

M. L. MARTINEZ-FRIAS

Segundo Semestre 1982 Serie II nº 2

22.- BOLETIN DEL E.C.E.M.C

M. L. MARTINEZ-FRIAS

Primer Semestre 1983 Serie II nº 3

23.- BOLETIN DEL E.C.E.M.C

M. L. MARTINEZ-FRIAS

Segundo Semestre 1983 Serie II nº 4

24.- BOLETIN DEL E.C.E.M.C

M. L. MARTINEZ-FRIAS

Serie II nº 5, 1986

25.- BOLETIN DEL E.C.E.M.C

M. L. MARTINEZ-FRIAS

Serie II nº 6, 1987

26.- EL ESTUDIO DE LAS MALFORMACIONES CONGENITAS DETECTABLES DURANTE LOS TRES PRIMEROS DIAS DE VIDA. EPIDEMIOLOGIA Y PREVENCIÓN

M. L. MARTINEZ-FRIAS, A. RODRIGUEZ TEIJO, C. SALGADO MORALES, M. L. MARCITLLACH ARANDA, R. CARASA PEREZ, M. L. SEARA SOTO, M. T. GIL AGUADO

Ed. SEREM MADRID 1978

27.- ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO Y CAUSAL DE LAS MALFORMACIONES CONGENITAS QUE LIMITAN LA INCORPORACION SOCIAL DEL INDIVIDUO.

M. L. MARTINEZ-FRIAS.

Bol. de la Soc. Canaria de Pediatría. Año XIII Octubre-Diciembre 1979. Nº 4

28.- SPANISH COLLABORATIVE STUDY OF CONGENITAL MALFORMATIONS.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. ZAPLANA, J. SALVADOR, M. PEQUE AND A. TARAMONA.

March of Dimes 14<sup>th</sup> Annual Birth Defects Conference 1981

29.- DOWN SYNDROME IN LIVE BIRTHS IN A SPANISH STUDY: RELATION WITH ASSOCIATED VARIABLES.

J. SALVADOR, A. TARAMONA, J. ZAPLANA, M. PEQUE AND M. L. MARTINEZ-FRIAS.

March of Dimes 14<sup>th</sup> Annual Birth Defects Conference 1981

30.- INCIDENCE OF NEURAL TUBE DEFECTIVE LIVEBIRTHS IN A SPANISH REGISTER.

J. SALVADOR, I. JIMENO AND M. L. MARTINEZ-FRIAS, ECEMC., FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD AUTONOMA, MADRID.

Teratology Vol. 28, Nº 1 August 1983 Abst.

31.- FRECUENCIA DE DEFECTOS CONGENITOS EN ESPAÑA: 1976-1983

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. SALVADOR, A. ADAN Y J. L. FRIAS.

An. Esp. Pediatr. 25, 3(145-153), 1986

32.- INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTHS DEFECTS MONITORING SYSTEMS. ANNUAL REPORT, 1980

33.- INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTHS DEFECTS MONITORING SYSTEMS. ANNUAL REPORT, 1981

34.- INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTHS DEFECTS MONITORING SYSTEMS. ANNUAL REPORT, 1982

35.- INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTHS DEFECTS MONITORING SYSTEMS. ANNUAL REPORT, 1983

36.- INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTHS DEFECTS MONITORING SYSTEMS. ANNUAL REPORT, 1984

37.- INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTHS DEFECTS MONITORING SYSTEMS. ANNUAL REPORT, 1985

38.- PREVALENCIA DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. A. PARRALO, L. PRIETO, I. HERRANZ Y J. SALVADOR

Propositus. Hoja Informativa del ECEMC Nº 1 Julio 1987

39.- PREVALENCIA DE SINDROME DE DOWN (MONGOLISMO).

J. SALVADOR, M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. A. PARRALO, I. HERRANZ Y L. PRIETO.

Propositus. Hoja Informativa del ECEMC Nº 2 Julio 1987

40.- PREVALENCIA DE HERNIA DIAFRAGMATICA Y ATRESIA DE ESOFAGO.

E. RODRIGUEZ PINILLA, M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. A. PARRALO, L. PRIETO I. HERRANZ.

Propositus. Hoja Informativa del ECEMC Nº 3 Julio 1987

41.- PREVALENCIA DE HIPOSPADIAS Y ONFALOCELE.

M. A. RAMOS, I. HERRANZ, M. L. MARTINEZ-FRIAS, J.A PARRALO, L. PRIETO.

Propositus. Hoja Informativa del ECEMC Nº 4 Julio 1987

42.- LABIO LEFORINO Y PALADAR HENDIDO.

A. I. CEREIJO, M. L. MARTINEZ-FRIAS, J.A. PARRALO, L. PRIETO,  
I. HERRANZ

Propositus. Hoja Informativa del ECEMC Nº 5 Julio 1987

43.- PREVALENCIA DE REDUCCION DE EXTREMIDADES Y CADERA  
INESTABLE.

J.A. PARRALO, M. L. MARTINEZ-FRIAS, L. PRIETO, I. HERRANZ.

Propositus. Hoja Informativa del ECEMC Nº 6 Julio 1987

44.- EPIDEMIOLOGIC STUDY OF OMPHALOCELE AND GASTROSCHISIS IN  
SPAIN.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, L. PRIETO, J. SALVADOR AND J. ZAPLANA.

Birth Defects Conference June 13-16 Birmingham, Alabama 1982

45.- INCIDENCIA DE GASTROSQUISIS Y ONFALOCELE EN ESPAÑA.

M. L. MARTINEZ-FRIAS. J. SALVADOR, L. PRIETO Y J. ZAPLANA.

Rev. de San. e Hig. Pública. Enero-Febrero Año LVI. 1982

46.- EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF GASTROSCHISIS AND OMPHALOCELE IN  
SPAIN.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. SALVADOR, L. PRIETO AND J. ZAPLANA.

Teratology 29:377-382, 1984

47.- INCREMENTO DE LA PREVALENCIA DE ATRESIA DE ESOFAGO (AE) EN  
RECIEN NACIDOS VIVOS (RNV) EN ESPAÑA. (Editorial)

M. L. MARTINEZ-FRIAS.

Bol. ECEMC. Primer Semestre 1983 Serie II nº 3

48.- EPIDEMIOLOGIA DE LA ATRESIA DE ESOFAGO EN ESPAÑA.

J. SALVADOR, M. L. MARTINEZ-FRIAS Y A. TARAMONA.

Rev. Esp. Pediatr. 41, 6 (466-474), 1985

49.- INESTABILIDAD DE LAS CADERAS. ESTUDIO GENETICO-  
EPIDEMIOLOGICO.

A. TARAMONA, J. ZAPLANA, M. PEQUE Y M. L. MARTINEZ-FRIAS.

Rev. Esp. Pediatr. 38, 5 (327-336), 1982

50.- ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DESCRIPTIVO DE LAS ANOMALIAS  
CONGENITAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN ESPAÑA (1976-1982).

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. SALVADOR, A. TARAMONA, M. D. ALONSO Y  
L. PRIETO

An. Esp. Pediatr. 21, 9 (810-821). 1984

51.- ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DESCRIPTIVO DE LAS ANOMALIAS DEL  
SISTEMA GENITOURINARIO EN ESPAÑA DURANTE EL PERIODO 1976-1982.

J. SALVADOR, M. L. MARTINEZ-FRIAS, M. BORREGUERO, A. CERREIJO Y  
A. ADAN

Rev. Esp. Pediatr. 41, 1 (53-62), 1985

52.- DEFECTOS CONGENITOS EN ESPAÑA: DIEZ AÑOS DE VIGILANCIA  
EPIDEMIOLOGICA. (MONOGRAFIA)

M. L. MARTINEZ-FRIAS

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO (en prensa)

53.-EDAD MATERNA Y SINDROME DE DOWN EN ESPAÑA.

J. SALVADOR Y M. L. MARTINEZ-FRIAS

Rev. Esp. Pediatr. 38, 4 (205-214), 1982

54.-EDAD MATERNA Y SINDROME DE DOWN (MONGOLISMO):  
CUANTIFICACION DE LOS RIESGOS Y PREVENCION.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. SALVADOR PERAL

Rev. Iberoamericana de Fertilidad. Año 1 Nº 4 Noviembre-  
Diciembre 1984

55.- EPIDEMIOLOGIA DEL SINDROME DE DOWN EN ESPAÑA. I. EDAD  
MATERNA. APLICACION DE LOS RESULTADOS EN PROGRAMAS SANITARIOS  
DE PRVENCION PRIMARIA.

M. L. MARTINEZ-FRIAS Y J. SALVADOR PERAL

Rev. de San. e Hig. Pública. Marzo-Abril:-: Año LIX. 1985

56.- SEX RATIOS IN TUBE DEFECTS.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. A. PARRALO, J. SALVADOR, J. L. FRIAS

The Lancet. October 11, 1986

57.- THE EPIDEMIOLOGIC BEHAVIOR OF ANENCEPHALY AND SPINA BIFIDA IN SPAIN.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, A. TARAMONA, L. PRIETO, D. ALONSO AND J. SALVADOR

Proceedings of the Greenwood Genetic Center, Volume 5 1986

58.- EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA DE LAS AMPUTACIONES CONGENITAS DE LAS EXTREMIDADES EN EL HOMBRE.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. A. PARRALO, E. RODRIGUEZ

Capitulo de "Ortopedia Infantil" (En prensa)

59.- A JOINT INTERNATIONAL STUDY ON THE EPIDEMIOLOGY OF HYPOSPADIAS.

B. KALLEN, R. BERTOLLINI, E. CASTILLA, A. CZEIZEL, L. B. KNUDSEN, M. L. MARTINEZ-FRIAS, P. MASTROIACOVO AND O. MUTCHINICK

Acta Paediatr. Scand. Supplement 324. 1986

60.- EPIDEMIOLOGY OF BLADDER EXSTROPHY AND EPISPADIAS: A COMMUNICATION FROM THE INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS MONITORING SYSTEMS.

Teratology 36:221-227, 1987

61.- AN EPIDEMIOLOGIC STUDY OF THE AMNIOTIC BAND DISRUPTION SEQUENCE.

J. SALVADOR, L. PRIETO, A. CEREIJO AND M. L. MARTINEZ-FRIAS

Proceedings of the Greenwood Genetic Center, Volume 5 1986

62.- THE AMNIOTIC BAND DISRUPTION SEQUENCE.

I. THOMAS, J. L. FRIAS, J. SALVADOR AND M. L. MARTINEZ-FRIAS

Proceedings of the Greenwood Genetic Center, Volume 5 1986

63.- THE EPIDEMIOLOGY OF ISOLATED MALFORMATIONS IN SPAIN AND THE UNITED STATES: A SEARCH FOR ETIOLOGIC CLUES.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. F. CORDERO, L. PRIETO, AND J. SALVADOR

Proceedings of the Greenwood Center, Volume 6 1987

64.- THE PREVENTION OF DOWN SYNDROME IN SPAIN.

J. SALVADOR, M. L. MARTINEZ-FRIAS, AND J. F. CORDERO

Proceedings of the Greenwood Center, Volume 6 1987

65.- THANATOPHORIC DWARFISM: AN AUTOSOMAL DOMINANT CONDITION?

M. L. MARTINEZ-FRIAS, M. A. RAMOS-ARROYO, AND J. SALVADOR

Proceedings of the Greenwood Genetics Center, Volume 6 1987

66.- THANATOPHORIC DYSPLASIA: AN AUTOSOMAL DOMINANT CONDITION?

M. L. MARTINEZ-FRIAS, M. A. RAMOS-ARROYO, AND J. SALVADOR

Amer. J. Med. Genet. 31:815-820 (1988).

67.- PREVALENCE OF DOMINANT MUTATIONS IN SPAIN: THE EFFECT OF CHANGES IN MATERNAL AGE DISTRIBUTION.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, I. HERRANZ, J. SALVADOR, L. PRIETO, M.A. RAMOS ARROYO, E. RODRIGUEZ PINILLA AND J. F. CORDERO

Amer. J. Med. Genet. 31:845-852 (1988).

68.- EFECTO DE LA CONSANGUINIDAD Y LA ENDOGAMIA SOBRE LA MORTALIDAD Y LA FECUNDIDAD EN UNA POBLACION ESPAÑOLA.

A. I. CEREIJO, L. PRIETO, M. L. MARTINEZ-FRIAS

Genet. Ibér., 37 (1985), 207

69.- CONSANGUINIDAD Y ENDOGAMIA: SUS EFECTOS EN LA DESCENDENCIA.

A. I. CEREIJO, L. PRIETO, M. L. MARTINEZ-FRIAS

Genet. Ibér., 38 (1986), 183

70.- TRYSOMY 13 IN THE CHILD OF TWO CARRIERS A 13/15 TRANSLOCATION.

M. A. MORI, H. HUERTAS , I. PINEL, P. GIRALT, AND M. L. MARTINEZ-FRIAS

Amer. J. of Med. Genet. 20:17-20 (1985)

71.- RECURRENCE OF NEURAL TUBE DEFECTS IN A SPANISH POPULATION.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, A. TARAMONA AND M. BORREGUERO

Teratology Vol. 28, Number 1 August 1983

72.- FAMILIAL TRIPHALANGEAL THUMBS WITH OR WITHOUT PREAXIAL POLYDACTYLY IN A SMALL SPANISH VILLAGE.

L. GONZALEZ, M. L. MARTINEZ-FRIAS, AND J. SALVADOR

1982 Birth Defects Conference, June 13-16 Birmingham, Alabama

73.-PARTIAL MONOSOMY 15q DUE TO DE NOVO  $t(15;22)(q15;11)$

M. A. MORI, L. RODRIGUEZ, I. PINEL, J. M. CASAS, A. DIAZ DE BUSTAMANTE, M. L. MARTINEZ-FRIAS

An. de Génét., 1987, 30, nº 4, 246-248

74.- BRIEF CLINICAL REPORT: PARTIAL DUPLICATION 16p RESULTING FROM A 3:1 SEGREGATION OF A MATERNAL RECIPROCAL TRANSLOCATION.

M. A. MORI, J. L. GOMAR, A. DIAZ DE BUSTAMANTE, A. ANANIAS, I. PINEL, AND M. L. MARTINEZ-FRIAS

Amer. J. of Med. Genet. 26:203-206 (1987)

75.- TRANSLOCACIONES RECIPROCAS FAMILIARES: ESTIMACION DEL DESBALANCE MAS PROBABLE EN LA DESCENDENCIA.

A. DIAZ DE BUSTAMANTE ZULUETA, M. A. MORI ALVAREZ, I. PINEL DE LA CRUZ, M. URIOSTE AZCORRA Y M. L. MARTINEZ-FRIAS

An. Esp. Pediatr. 28, 1 (55-58), 1988

76.- CASE REPORT: DE NOVO 10q23 INTERSTITIAL DELETION.

M. A. MORI, F. GOMEZ-SABRIDO, A. DIAZ DE BUSTAMANTE, I. PINEL, M. L. MARTINEZ-FRIAS

J. Med. Genet. 25:209 (1988)

77.- AN UNUSUAL VARIANT OF CHROMOSOME 16: TWO NEW CASES.

I. PINEL, A. DIAZ DE BUSTAMANTE, M. URIOSTE, V. FELIX, A. URETA AND M. L. MARTINEZ-FRIAS

Hum. Genet. 80:194 (1988).

78.- HOLOPROSENCEFALIA Y SINDROME DE DOWN.

M. P. SAINZ, M. A. GOMEZ, I. PINEL, R. TEBAR, C. M. SANCHEZ, R. GARCIA DE LEON, R. DOMINGO, L. GONZALEZ-MORO, J. SALVADOR Y M. L. MARTINEZ-FRIAS

Bol. del ECEMC. Serie II nº 4. Segundo Semestre 1983

79.- HOLOPROSENCEPHALY AND TRISOMY 21 IN A CHILD BORN TO A NON-DIABETIC MOTHER.

M. URIOSTE, E. VALCARCEL, M. A. GOMEZ, I. PINEL, R. GARCIA DE LEON, A. DIAZ DE BUSTAMANTE, R. TEBAR, M. L. MARTINEZ-FRIAS

Amer. J. Med. Genet. 30:925-928 (1988).

80.- FACTORES DETERMINANTES DEL DESARROLLO INTRAUTERINO EN GEMELOS: POSIBLE EFECTO DE LA EDAD GESTACIONAL, SEXO Y TIPO DE GEMELOS.

M. A. RAMOS-ARROYO, E. RODRIGUEZ PINILLA, F. MARCOS HERRERO Y M. L. MARTINEZ-FRIAS

An. Esp. de Pediatr. 29, 2:127-131 (1988).

81.- SPANISH TOXIC OIL AND CONGENITAL MALFORMATIONS.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. SALVADOR, L. PRIETO

The Lancet, December 11, 1982

82.- FACTORES AMBIENTALES Y MALFORMACIONES CONGENITAS: ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. SALVADOR PERAL, M. PEQUE ALVAREZ Y A. ADAN FERNANDEZ

Rev. Esp. Pediatr, 39, 4 (277-300), 1983

83.- IMPORTANCIA MEDICO-SOCIAL DE LOS DEFECTOS CONGENITOS.

M. L. MARTINEZ-FRIAS Y J. SALVADOR

Capítulo nº 3 de: "Diagnóstico Prenatal. Genética. Ecografía. Bioquímica. Medicina Fetal". J. M. Carrera y colaboradores. Salvat

84.- FACTORES AMBIENTALES.

M. L. MARTINEZ-FRIAS Y J. SALVADOR

Capítulo nº 8 de: "Diagnóstico Prenatal. Genética. Ecografía. Bioquímica. Medicina Fetal". J. M. Carrera y colaboradores. Salvat

85.- MECANISMOS DE TERATOGENESIS.

J. SALVADOR Y M. L. MARTINEZ-FRIAS

Capítulo nº 9 de: "Diagnóstico Prenatal. Genética. Ecografía. Bioquímica. Medicina Fetal". J.M. Carrera y colaboradores. Salvat

86.- CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR LA MUJER EMBARAZADA EN ESPAÑA: PERFIL DE UNA MUESTRA DE LA POBLACION EN LOS AÑOS 1976-1986.

J. SALVADOR, M. L. MARTINEZ-FRIAS, E. RODRIGUEZ PINILLA  
Monografías de divulgación. Edita la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo.

87.- ANTIEPILEPTICOS Y MALFORMACIONES CONGENITAS: ESTUDIO EN UNA POBLACION ESPAÑOLA (1976-1983)

E. R. PINILLA, J. SALVADOR, F.G. ALONSO, M. L. MARTINEZ-FRIAS  
Farmacoterapia Vol. 2-Nº 3 - 1985

88.- ASOCIACION DE HIDANTOINAS Y VALPROATO.

E. RODRIGUEZ PINILLA Y M. L. MARTINEZ-FRIAS  
En prensa en An. Esp. de Pediatr. 1988

89.- RELACION ENTRE LA INGESTA DE BENZODIACEPINAS DURANTE EL EMBARAZO Y LA APARICION DE HENDIDURAS ORALES EN EL RECIEN NACIDO: UN ESTUDIO CASO-CONTROL.

E. RODRIGUEZ PINILLA, J. SALVADOR PERAL, F. GARCIA ALONSO Y M. L. MARTINEZ-FRIAS  
Rev. Medicina Clín. Vol. 87 - Num. 18 - Sábado 29 de Noviembre 1986 - Págs. 741 al 743

90.- UTILIZACION DE HORMONAS SEXUALES EN LA EMBARAZADA EN ESPAÑA DURANTE EL PERIODO 1976-1984

F. GARCIA ALONSO, E. RODRIGUEZ PINILLA, M. L. MARTINEZ-FRIAS  
F. MARCOS HERRERO, J. SALVADOR, M. LEVY MAFHODA Y M. DAL RE  
SAAVEDRA

Med. Clin. (Barc) 1988; 90: 183-185

91.- PROGESTAGENOS Y ESTROGENOS A ALTAS DOSIS (PRUEBAS HORMONALES DE EMBARAZO): RIESGO DE APARICION DE ESPINA BIFIDA Y ANENCEFALIA.

M. P. SAINZ, E. RODRIGUEZ PINILLA Y M. L. MARTINEZ-FRIAS

Med. Clin. (Barc) 1987; 89: 272-274

92.- MEGADOSE VITAMIN A AND TERATOGENICITY.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. SALVADOR

The Lancet, January 30, 1988

93.- EFECTO DE LA VITAMINA A SOBRE EL DESARROLLO HUMANO: ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS EN UNA POBLACION ESPAÑOLA.

M. L. MARTINEZ-FRIAS, Y J. SALVADOR

Información Terapéutica de la Seguridad Social. Volumen 11 Nº  
10 Octubre 1987

94.- EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PRENATAL EXPOSURE TO HIGH DOSES OF VITAMIN A IN SPAIN.

M. L. MARTINEZ-FRIAS AND J. SALVADOR

En prensa en Teratology.

95.- EMBARAZO Y MALFORMACIONES CONGENITAS. I

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. SALVADOR PERAL

Farmacia al día Nº 8- Octubre 1986- Pág. 13

96.- DE LA TALIDOMIDA A LOS ANTICOAGULANTES. II

M. L. MARTINEZ-FRIAS, J. SALVADOR PERAL

Farmacia al día Nº 9- Diciembre 1986- Pág. 13

97.- HYPERTHERMIA AND FLU AS RISK FACTORS IN NEURAL TUBE DEFECTS (NTD).

M. L. MARTINEZ-FRIAS, A. CEREIJO, J. SALVADOR, D. ALONSO AND L. PRIETO

Proceedings of the Greenwood Genetic Center Volume 4 1985

98.- GRIPE MATERNA Y DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL EN EL RECIEN NACIDO.

A. I. CEREIJO, J. SALVADOR, M. D. ALONSO, L. PRIETO Y M. L. MARTINEZ-FRIAS

Progr. Obstet. Ginecol. 28 - 5, 1985

99.- I REUNION DEL ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS.

Programa

MADRID 23 de Septiembre de 1978

100.- II REUNION DEL ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS.

Programa

MADRID 5 y 6 de Octubre de 1979

101.- III REUNION DEL ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS.

Programa

MADRID 21 y 22 de Noviembre de 1980

102.- IV REUNION DEL ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS.

Programa

VIGO 9 y 10 de Octubre de 1981

103.- V REUNION DEL ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS.

Programa

JEREZ 22 y 23 de Octubre de 1982

104.- VI REUNION DEL ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS.

Programa

VALDEPEÑAS 6, 7 y 8 de Octubre de 1983

105.- VII REUNION DEL ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS.

Programa

SEGOVIA 27, 28 y 29 de Septiembre de 1984

106.- VIII REUNION DEL ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS.

Programa

GERONA 19, 20 y 21 de Septiembre de 1985

107.- IX REUNION DEL ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS.

Programa

EL FERROL 11, 12 y 13 de Septiembre de 1986

108.- X REUNION DEL ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGENITAS.

Programa

SAN SEBASTIAN 3, 4 y 5 de Septiembre de 1987

109.- I CURSO INTERNACIONAL SOBRE MALFORMACIONES CONGENITAS.

ORGANIZADOR: M. L. MARTINEZ-FRIAS

MADRID, FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA 8 al 12 de Abril de 1980

110.- II SABADO CLINICO DEL E.C.E.M.C.

ORGANIZADOR: M. L. MARTINEZ-FRIAS

MADRID 30 de Mayo de 1987

111.- I CURSILLO SOBRE INTRODUCCION A LA DISMORFOLOGIA HUMANA.

M. L. MARTINEZ-FRIAS

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO, MADRID 25 y 26 de Febrero de  
1988

112.- I CURSILLO INTENSIVO DE DISEÑO Y ANALISIS DE ESTUDIOS  
EPIDEMIOLOGICOS TIPO CASO-CONTROL.

ORGANIZADOR: L. PRIETO (ECEMC), FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE, MADRID 8 y 9 de Abril de 1988

## **5.-COLABORADORES Y CENTROS PARTICIPANTES.**

### **5.1. - El Grupo Coordinador. Está actualmente constituido por:**

#### **Grupo de Epidemiología-Genética**

Joaquín Salvador (Jefe de grupo)  
Elvira Rodríguez Pinilla  
Ana Cereijo  
José Antonio Parralo  
Eva Bermejo  
Carmen Gonzalo  
M<sup>a</sup> Victoria López  
Miryam Sánchez

#### **Grupo de Citogenética**

Ismael Pinel (Jefe de grupo)  
Miguel Urioste  
Amelia Villa

#### **Grupo de Informática**

Isabel González (Jefe de grupo)  
Honesto Ruíz  
Francisco Gayá  
Werner Llacer  
Mariano Llorente  
Alfonso Gutiérrez

#### **Grupo de Bioestadística**

Luis Prieto (Jefe de grupo)  
Inmaculada Herranz

#### **Grupo de Asesores**

Jorge Díaz-Faes (Ortopedia)  
Alfredo García Alix (Neonatología)  
Fernando García Alonso (Farmacología)

#### **Personal Auxiliar**

Rufina Esther Jiménez  
M<sup>a</sup> del Mar Flores

## 5.2. - El Grupo Periférico

**Abio Gorrita, J.** Servicio de Tocoginecología del Hospital "Lleida Arnau de Vilanova". LERIDA.

**Alcaraz Quiñonero, M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Castillo". YECLA (Murcia).

**Alonso Flórez, E.** Servicio de Pediatría del Hospital "Río Hortega". VALLADOLID.

**Alonso Moreno, A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias)

**Alustiza Martínez, E.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal "Ntra. Sra. de la Antigua". ZUMARRAGA (Guipúzcoa).

**Alustiza Martínez, J.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal "Ntra. Sra. de la Antigua". ZUMARRAGA (Guipúzcoa).

**Alvarez Estrada, P.** Servicio de Pediatría del Hospital General del Insalud. GUADALAJARA.

**Ananías Sotelo, A.** Servicio de Pediatría del Hospital "José María Guerra Zunzunegui". LA LINEA (Cádiz).

**Aparicio Lozano, P.** Servicio de Pediatría del Hospital "General Yagüe". BURGOS.

**Arenaza Lequericabeascoa, J.M.** Servicio de Neonatología de la Clínica "Virgen Blanca". BILBAO (Vizcaya).

**Ares, S.** Servicio de Neonatología del Hospital "La Paz". MADRID.

**Arroyo, I.** Servicio de Neonatología del Hospital "La Paz". MADRID.

**Arroyo Bravo, A.** Servicio de Tocoginecología del Hospital General "Virgen de la Concha". ZAMORA.

**Arroyo Plana, A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO.

**Ascorbe Salcedo, R.** Servicio de Pediatría del Hospital "San Millán". LOGROÑO.

**Ayala Garcés, A.** Servicio de Neonatología del Instituto de Obstetricia y Ginecología del Hospital Provincial. MADRID.

**Baraibar Castelló, R.** Servicio de Obstetricia y Ginecología del Instituto Dexeus. BARCELONA.

**Barcia Ruíz, J.M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Infanta Margarita". CABRA (Córdoba).

**Barea García, J.** Servicio de Pediatría del Hospital "Jose Ma Guerra Zunzunegui". LA LINEA (Cádiz).

**Bergareche Sigel, C.** Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Mutua de Terrasa". TARRASA (Barcelona).

**Blanco García, M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Xeral de Vigo". VIGO (Pontevedra).

**Bustamante S. Miguel, J.L.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias).

**Caba Planell, C.** Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Mutua de Terrassa". TARRASA (Barcelona).

**Calvo-Rubio Romero-P, M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Infanta Margarita". CABRA (Córdoba).

**Canovas, A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Dr. Pesset". VALENCIA.

**Casals Rodríguez, C.** Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Mutua de Terrassa". TARRASA (Barcelona).

**Casares Alonso, I.** Servicio de Pediatría del Hospital "Río Hortega". VALLADOLID.

**Castaño García, M.T.** Servicio de Pediatría del Hospital General "Virgen de la Concha". ZAMORA.

**Cerezo Pancorbo, J.M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias).

**Cervero, L.** Servicio de Pediatría del Hospital "Dr. Pesset". VALENCIA.

**Cruz Avilés, E.** Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Bárbara". PUERTOLLANO (Ciudad Real).

**Cruz Morgado, D.** de la Servicio de Pediatría del Hospital "Infanta Margarita". CABRA (Córdoba).

**Cucalón Manzanos, F.** Servicio de Pediatría del Hospital "San Millán". LOGROÑO.

**Dabrio Achabal, F.** Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Bárbara". PUERTOLLANO (Ciudad Real).

**Delgado Rubio, A.** Servicio de Pediatría del Hospital Civil de Basurto. BILBAO (Vizcaya).

**Domingo Jiménez, R.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Castillo". YECLA (Murcia).

**Durán, J.** Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Mutua de Terrassa". TARRASA (Barcelona).

**Echevarría Lecuona, J.** Servicio de Pediatría del Hospital "Ntra. Sra. de Aranzazu". SAN SEBASTIAN (Guipúzcoa).

**Egúés Jimeno, J.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Camino". PAMPLONA (Navarra).

**Elorz Lábarri, J.J.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal "Ntra. Sra. de la Antigua". ZUMARRAGA (Guipúzcoa).

**Espinosa Pérez, J.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias).

**de Estefanía Vázquez, R.** Servicio de Pediatría del Hospital "Manuel Lois". HUELVA.

**Estévez Molinero, F.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO.

**Esturo Arechabaleta, A.** Servicio de Neonatología de la Clínica "Virgen Blanca". BILBAO (Vizcaya).

**Félix Rodríguez, V.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del la Salud". TOLEDO.

**Fernández Ruíz, C.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". CIUDAD REAL.

**Fernández-Hidalgo Alonso, D.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". CIUDAD REAL.

**Franganillo Fernández, A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias).

**Garcés Ramos, A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Punta Europa". ALGECIRAS (Cádiz).

**García Alix, A.** Servicio de Neonatología del Hospital "La Paz". MADRID.

**García Cubillana, J.M.** Servicio de Pediatría del Hospital Naval de San Carlos. SAN FERNANDO (Cádiz).

**García Fernández, A.** Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Mutua de Terrassa". TARRASA (Barcelona).

**García García, A.** Servicio de Pediatría del Hospital General del Insalud. GUADALAJARA.

**García García, M.J.** Servicio de Neonatología del Hospital "La Paz". MADRID.

**García González, M.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. FIGUERAS (Barcelona).

**García Hernández, M.A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Río Hortega". VALLADOLID.

**García de León González, R.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Castillo". YECLA (Murcia).

**García Martínez, M.J.** Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Virgen de la Luz". CUENCA.

**García Muñoz, M. T.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias).

**Garijo Ayestarán, C.** Servicio de Pediatría del Hospital "San Millán". LOGROÑO.

**Gentil González, J.** Servicio de Pediatría del Hospital "Jose M<sup>a</sup> Guerra Zunzunegui". LA LINEA (Cádiz).

**Giralt Muñías, P.** Servicio de Pediatría del Hospital "Gutiérrez Ortega". VALDEPEÑAS (Ciudad Real).

**Gomar Morillo, J.L.** Servicio de Pediatría del Hospital "Jose M<sup>a</sup> Guerra Zunzunegui". LA LINEA (Cádiz).

**Gómez Ortigosa, M.A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Castillo". YECLA (Murcia).

**Gómez Sabrido, F.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de Monte Toro". MAHON (Baleares)..

**González del Amo, A.** Servicio de Pediatría del Hospital de la S.S. JEREZ DE LA FRONTERA (Cádiz).

**González Custodio, A.M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Jose M<sup>a</sup> Guerra Zunzunegui". LA LINEA (Cádiz).

**González-Moro Prats, L.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Castillo". YECLA (Murcia).

**Gracia, M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Dr. Pesset". VALENCIA.

**Gutiérrez Barrio, P.** Servicio de Pediatría del Hospital Naval de San Carlos. SAN FERNANDO (Cádiz).

**Huertas Camacho, H.** Servicio de Pediatría del Hospital "Gutiérrez Ortega". VALDEPEÑAS (Ciudad Real).

**Jiménez Muñoz-Delgado, N.** Servicio de Tocoginecología del Complejo Hospitalario. SEGOVIA.

**Jover Oliver, J.M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Jose Ma Guerra Zunzunegui". LA LINEA (Cádiz).

**La Peña López Armentia, S.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid).

**Laplana Calvo, R.** Servicio de Neonatología de la Clínica "Virgen Blanca". BILBAO (Vizcaya).

**Lertxundi Echevarría, M.M.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal "Ntra. Sra. de la Antigua". ZUMARRAGA (Guipúzcoa).

**López-Herce Cid, J.** Servicio de Neonatología del Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO.

**López Lozano, Y.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO.

**López Soler, J.A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Rosa de Lima". LORCA (Murcia).

**Luengo Casasola, J.L.** Servicio de Pediatría del Hospital "Punta Europa". ALGECIRAS (Cádiz).

**Marco Pérez, J.L.** Servicio de Tocoginecología y Pediatría del Hospital de "Lleida Arnau de Vilanova". LERIDA.

**Marqués, M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Dr. Pesset". VALENCIA.

**Márquez de la Plata Legaz, M.A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". CIUDAD REAL.

**Martín Bermejo, M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Río Hortega". VALLADOLID.

**Martínez Guardia, N.** Servicio de Tocoginecología del Hospital "Virgen de la Luz". CUENCA.

**Martínez Pérez, F.** Servicio de Pediatría del Hospital "Gutiérrez Ortega". VALDEPEÑAS (Ciudad Real).

**Martínez Rubio, A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Río Hortega". VALLADOLID.

**Martínez Santana, S.** Servicio de Pediatría del Hospital General "Alvarez de Castro". GERONA.

**Mascort Vaca, G.** Servicio de Pediatría del Hospital "Infanta Margarita". CABRA (Córdoba).

**Maset, J.** Servicio de Pediatría del Hospital "Dr. Pesset". VALENCIA.

**Mayol Canals, L.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. FIGUERAS (Barcelona).

**Medina Uzquiza, M.A.** Servicio de Patología Neonatal del Hospital."Mutua de Terrassa". TARRASA (Barcelona).

**Meléndez Bellido, E.** Servicio de Pediatría del Hospital General "Santa María del Puerto". PUERTO DE SANTA MARIA (Cádiz).

**Mendivil Dacal, C.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Camino". PAMPLONA (Navarra).

**Millán Díaz, R.J.** Servicio de Pediatría del Hospital General del "Río Corrión". PALENCIA.

**Miota Segura, L.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de la Luz". CUENCA.

**Mitjá Juan, V.** Servicio de Pediatría del Hospital General "Alvarez de Castro". GERONA.

**Moral García, A.** Servicio de Patología Neonatal del Hospital "Mutua de Terrassa". TARRASA (Barcelona).

**Moraleda Bocanegra, J.M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". CIUDAD REAL.

**Morgado de Moura-Machado, J.** Servicio de Neonatología del Instituto de Obstetricia y Ginecología del Hospital Provincial. MADRID.

**Moro Bayón, C.** Servicio de Pediatría del "Hospital General de Asturias". OVIEDO (Asturias).

**Muñoz Berbel, L.** Servicio de Ginecología del Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO.

**Nieto Conde, C.** Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario. SEGOVIA.

**Ocampo Cardalda, M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Xeral de Vigo". VIGO (Pontevedra).

**Odell, E.** Servicio de Pediatría del Hospital Insular "Ntra. Sra. de los Reyes". HIERRO (Canarias).

**Ollaquindia García, P.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Camino". PAMPLONA (Navarra).

**Olmedo San Laureano.** Servicio de Pediatría del Hospital "Punta Europa". ALGECIRAS (Cádiz).

**Omeñaca Teres, F.** Servicio de Neonatología del Hospital "La Paz". MADRID.

**Paisán Grisolia, L.** Servicio de Pediatría del Hospital "Ntra. Sra. de Aranzazu". SAN SEBASTIAN (Guipúzcoa).

**Palet Pitarch, I.** Servicio de Patología Neonatal del Hospital "Mutua de Terrassa". TARRASA (Barcelona).

**Paramio Matías, A.M.** Servicio de Tocoginecología del Complejo Hospitalario. SEGOVIA.

**Pardo Romero, M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Río Hortega". VALLADOLID.

**Pastor Abascal, I.** Servicio de Radiología del Hospital "La Paz". MADRID.

**Pastor Mesanza, C.** Servicio de Pediatría del Hospital "Río Hortega". VALLADOLID.

**Paz Aparicio, P.** Servicio de Pediatría del Hospital "Punta Europa". ALGECIRAS (Cádiz).

**Pérez Alvarez, F.** Servicio de Pediatría del Hospital General "Alvarez de Castro". GERONA.

**Pérez Aytés, R.** Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Rosa de Lima". LORCA (Murcia).

**Quiles Masip, A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias).

**Ramos Espada, J.M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Xeral de Vigo". VIGO (Pontevedra).

**Reales Figueroa, P.** Servicio de Pediatría del Hospital "Gutiérrez Ortega". VALDEPEÑAS (Ciudad Real).

**Resines Llorente, R.** Servicio de Pediatría de la Clínica Materna "Ntra. Sra. de la Esperanza". VITORIA (Alava).

**Revorio González, J.** Servicio de Pediatría del Hospital "San Millán". LOGROÑO.

**Rodríguez Domínguez, C.** Servicio de Hospitalización Infantil del Hospital "Manuel Lois". HUELVA.

**Rodríguez Fernández-Trujillo, R.** Servicio de Pediatría del Hospital Naval de San Carlos. SAN FERNANDO (Cádiz).

**Rodríguez Molinero, L.** Servicio de Pediatría del Hospital General "San Pedro de Alcántara". CACERES.

**Rodríguez Ruíz, M.P.** Servicio de Pediatría del Hospital "Río Hortega". VALLADOLID.

**Rodríguez Sánchez, C.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid).

**Romero Escós, D.** Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario. SEGOVIA.

**Rosa García, A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". CIUDAD REAL.

**Ruíz Benito, A.M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Ntra. Sra. de Aranzazu". SAN SEBASTIAN (Guipúzcoa).

**Ruíz Lopera, M.** Servicio de Pediatría del Hospital Naval de San Carlos. SAN FERNANDO (Cádiz).

**Samalea Pérez, F.** Servicio de Pediatría del Hospital Naval de San Carlos. SAN FERNANDO (Cádiz).

**Sánchez Badía, J.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias).

**Sánchez González, E.** Servicio de Pediatría del Hospital "Gutiérrez Ortega". VALDEPEÑAS (Ciudad Real).

**Sánchez de León, L.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO.

**Sánchez Marcos, M.J.** Servicio de Pediatría del Hospital General del "Río Corrión". PALENCIA.

**Sánchez de Medina Benavides, L.** Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Rosa de Lima". LORCA (Murcia).

**Sánchez, A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Dr. Pesset". VALENCIA.

**Sánchez, M.** Servicio de Neonatología del Hospital "La Paz". MADRID.

**Sanchis Calvo, A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Dr. Pesset". VALENCIA.

**Sant Calpe, A.** Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Mutua de Terrassa". TARRASA (Barcelona).

**Sitjar Pasamon, C.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. FIGUERAS (Barcelona).

**Skinner Horrach, C.** Servicio de Pediatría del Hospital "José M<sup>a</sup> Guerra Zunzunegui". LA LINEA (Cádiz).

**Soga García, M.J.** Servicio de Pediatría del Hospital "Río Hortega". VALLADOLID.

**Solé Pujol, M.T.** Servicio de Obstetricia y Ginecología del Instituto Dexeus. BARCELONA.

**Sousa Rouco, C.F.** Servicio de Pediatría del Hospital "Xeral de Vigo". VIGO (Pontevedra).

**Súarez López, V.** Servicio de Pediatría del Hospital "Arquitecto Marcide". EL FERROL (Coruña).

**Suay Aguilar, M.A.** Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Virgen de la Luz". CUENCA.

**Tajada Cebrián, N.** Servicio de Pediatría del Hospital General "San Jorge". HUESCA.

**Ureta Huertos, A.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO.

**Valdivia Bautista, L.** Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Bárbara". PUERTOLLANO (Ciudad Real).

**Valera Pascual, M.** Servicio de Pediatría del Hospital "Punta Europa". ALGECIRAS (Cádiz).

**Vallejo Aparicio, S.** Servicio de Patología Neonatal del Hospital "Mutua de Terrassa". TARRASA (Barcelona).

**Valls Sánchez de Puerta, E.** Servicio de Pediatría del Hospital de la S.S. JEREZ DE LA FRONTERA (Cádiz).

**Vázquez Silva, I.** Servicio de Hospitalización Infantil del Hospital "Manuel Lois". HUELVA.

**Velasco Bernardo, M.R.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO.

**Viso Camellese, M. I.** Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias).

-----  
**\* NOTA**

Cada colaborador figura en el Hospital desde el que colaboró durante el periodo que incluye esta monografía, por lo que puede no coincidir con su lugar de trabajo actual,







Prevención significa la adopción de medidas encaminadas a impedir que se produzcan deficiencias físicas, mentales y sensoriales (prevención primaria) o a impedir que las deficiencias, cuando se han producido, tengan consecuencias físicas, psicológicas y sociales negativas.

Naciones Unidas: **Programa de acción mundial para las personas con discapacidad** (Párrafo 10).

