

Protocolos de Neonatología

Manejo perinatal de los defectos congénitos

V.M. MARUGÁN ISABEL, C. OCHOA SANGRADOR

Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora

INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos son un problema sanitario de gran importancia por ser causa importante de morbilidad postnatal, su alta frecuencia (entre un 2% y un 4% de los recién nacidos –RN- los presentan), conllevar un alto coste familiar y social y por constituir la primera causa de mortalidad neonatal en los países desarrollados. Los defectos graves son también causa de abortos y muerte fetal intra-útero. La aparición de defectos congénitos, tanto detectados prenatal como postnatalmente, produce una gran ansiedad en la familia y una enorme demanda de asistencia que debe ser satisfecha y abordada por el médico responsable, bien sea el obstetra, perinatólogo o pediatra-neonatólogo.

Este abordaje debe ser realizado teniendo en cuenta la historia familiar completa, anamnesis perinatal sobre el embarazo (exposiciones ambientales, fármacos, enfermedades durante el mismo, etc.), el parto y el período neonatal inmediato, realizando un examen clínico detallado, con descripción clara y concisa de los defectos congénitos y exploraciones complementarias necesarias. El resultado del análisis de toda esta información pretende determinar el diagnóstico de cada niño en base a los conocimientos actuales, y ello permitirá:

- Conocer el curso natural del proceso, pronóstico a corto y largo plazo, posibilidades de tratamiento y seguimiento clínico.

- Establecer el posible patrón de herencia y el riesgo de recurrencia en la familia o en el mismo paciente.
- Establecer las posibilidades de diagnóstico prenatal y posible intervención temprana, pautas preventivas e informar a los padres sobre alternativas reproductivas para el paciente y su familia.

El desarrollo de los conocimientos y la tecnología médica y genética han permitido alcanzar un porcentaje mayor de diagnósticos de certeza y un diagnóstico etiológico más preciso. Esto hecho se traduce en un cambio en las etiologías de los defectos congénitos en nuestro medio (Tabla I), con disminución progresiva del grupo de causa desconocida. Además, la difusión de estos conocimientos en medios de comunicación y acceso global (Internet), produce una mayor demanda de información actualizada por parte de los padres y familiares. Esta necesidad de diagnóstico e información y la complejidad de los conocimientos actuales hacen frecuente la necesidad de consultar con los especialistas en Genética Clínica para el manejo de estos pacientes.

A pesar de todos estos avances y de la correcta valoración clínica, en muchos casos el RN con defectos congénitos queda sin un diagnóstico de certeza. En este sentido, es preferible la ausencia de diagnóstico que establecer un diagnóstico erróneo, lo que obliga a la prudencia en el clínico y a una revaloración periódica del caso. Los pasos en la búsqueda de un diagnóstico deben estar claros y com-

Correspondencia: Dr. Víctor M. Marugán Isabel. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Avda. Requejo, nº 35. 49020 Zamora. *Correo electrónico:* victormarugan@wanadoo.es

© 2006 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
 Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA II. ETIOLOGÍA DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS EN NUESTRO MEDIO

Genética	20%
– Autosómica dominante	5,0%
– Autosómica recesiva	0,5%
– Cromosómica	9,5%
– Otras etiologías génicas	5,0%
Factores ambientales	1%
(alcohol, drogas, medicamentos, diabetes, infecciones maternas, etc)	
Multifactorial	19%
Desconocida	60%

Adaptado de: Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Aspectos clínico-epidemiológicos de los RN con anomalías congénitas. Boletín del ECEMC. Dismorfología y epidemiología. 2003; 2: 15-29.

partirse con los familiares. Se debe informar de la posibilidad de no encontrar un diagnóstico y establecer un plan terapéutico y de apoyo a la familia que en muchos casos es independiente del mismo diagnóstico.

No se debe olvidar que muchos defectos congénitos mayores producen la muerte fetal y la consiguiente interrupción del embarazo. Cuando se produce en momentos iniciales de la gestación es difícil realizar un estudio de posibles malformaciones y aunque es conocido que muchos de tales casos tienen alteraciones cromosómicas, también es complicada y poco frecuente la realización del estudio cromosómico al feto. Por ello debe valorarse, ante abortos repetidos en una pareja, el estudio cromosómico a los padres para detectar posibles alteraciones cromosómicas balanceadas y asintomáticas.

Distinto es el caso de los fetos muertos con malformaciones o defectos congénitos cuya muerte intraútero se produce en etapas más avanzadas de la gestación. El abordaje perinatal de estos casos, bien por el Obstetra o el Pediatra, avisado ante defectos congénitos del feto muerto, debe ser similar al que se plantea para el RN vivo con defectos congénitos. En todos los fetos muertos con malformaciones se debe realizar:

- Exploración completa del feto muerto y realización de necropsia.

- Obtención de sangre o de tejido (de elección, cartílago) para estudio cromosómico. La muestra de tejido será fresca, se depositará en tubo estéril con medio líquido especial y nunca debe fijarse en formol ni otro tipo de alcohol.
- Se valorarán otros exámenes complementarios como la radiología, por ejemplo en defectos que afecten al sistema locomotor.
- Realización de fotografías.
- Historia clínica, con antecedentes familiares de defectos congénitos o consanguinidad, antecedentes obstétricos, exposición a tóxicos o tratamientos farmacológicos en el embarazo, movimientos fetales, etc.

El objetivo de todo ello es, como en el RN vivo, acercarse a un diagnóstico que permita en este caso una información lo más completa posible a los padres, establecer un patrón de herencia y riesgo de recurrencia y ofrecer opciones, si las hay, de diagnóstico prenatal o alternativas reproductivas.

La capacidad técnica actual, unida a la ley de julio de 1985 que posibilita la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) si se detectan anomalías del desarrollo, ha supuesto la aparición de cambios en el manejo perinatal de los defectos congénitos. La realización de las IVEs ha supuesto la disminución progresiva de la frecuencia en RN de defectos y síndromes malformativos de detección precoz. Éste es el caso de la anencefalia y defectos del tubo neural, síndrome de Down, agenesia renal bilateral, etc. Se debe tener en cuenta que esta disminución de frecuencia es motivada por las IVEs y no por una disminución real en base únicamente a medidas de prevención primaria. Esto cobra importancia a la hora de informar a los padres acerca de la frecuencia de un determinado defecto congénito, que debería hacer referencia a la frecuencia basal del defecto (aquella obtenida de estudios epidemiológicos previos a la posibilidad de interrupción del embarazo) o, de no ser posible, considerar las IVE motivadas por el mismo. Es importante comprender que no nos debemos conformar con la detección prenatal y la “prevención secundaria” de interrumpir el embarazo, sino que se debe tender a prevenirlos mediante la aplicación de medidas de prevención primaria, tendente a evitar que el desarrollo perinatal se altere, para lo cual es preciso investigar las causas por las que se producen los defectos congénitos. Para ello se debe obtener la máxima información, no sólo de los casos que llegan a nacer, sino

también de los casos afectados que son producto de una interrupción de la gestación. Con ello se podrá

- Ofrecer una correcta información a la familia y un posible asesoramiento genético.
- Realizar estudios epidemiológicos, que nos permitan identificar agentes causales y factores de riesgo.

Para conseguirlo, la actitud perinatal ante la interrupción del embarazo no difiere de la realizada en el nacido muerto o en el RN vivo. Ante un caso de interrupción voluntaria del embarazo por defectos congénitos se deberá realizar:

- Historia familiar y obstétrica.
- Estudio necropsico.
- Cariotipo de alta resolución, o estudio de genética molecular, si procede. Es importante destacar que generalmente, la resolución del estudio citogenético prenatal suele ser inferior a la que se puede lograr mediante la obtención de una muestra de tejido fetal tras la IVE, por lo que se recomienda repetir el estudio para hacerlo con mayor resolución, máxime si el previo no condujo a ningún diagnóstico.

Para conseguir además los estudios epidemiológicos se debe potenciar la participación de los centros que realizan IVEs en registros multicéntricos centralizados.

En este protocolo se abordan los distintos pasos para el diagnóstico y valoración de las malformaciones congénitas en el RN, similares a las realizadas en el feto muerto con malformaciones o en la IVE por defectos congénitos.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El pilar básico del diagnóstico prenatal es la ecografía obstétrica. Con la mejora de los ecógrafos y el establecimiento de consultas ecográficas de alta resolución se detectan hoy día gran parte de los defectos congénitos, incluso en momentos precoces de la gestación.

Una de las primeras opciones la constituye el estudio cromosómico y molecular si procede, mediante amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales en gestaciones de riesgo, por edad de los padres o alteraciones previamente conocidas en ellos, como alteraciones cromosómicas balanceadas, traslocaciones, etc.

También pueden utilizarse modelos predictivos basados en determinaciones metabólicas, como la detección combinada de alfafetoproteína, y estudios de genética molecular prenatal, en casos conocidos de patrón hereditario en

la familia y en los que la alteración génica es identificable prenatalmente.

El diagnóstico prenatal permitirá plantear diversas opciones dependiendo de los casos. Así, antes de la semana 22, los padres pueden, ante un diagnóstico establecido, tomar la decisión de una interrupción del embarazo. En aquellas gestaciones en que, por realizarse el diagnóstico después de la 22 semana o por voluntad de los padres, se prosigue la gestación, el diagnóstico prenatal establecido permite tomar decisiones de gran trascendencia, como tener anticipación del posible tratamiento (por ejemplo el manejo específico de la hernia diafragmática) o preparar el traslado prenatal y el nacimiento a un centro de referencia, que pueda asumir con mejores probabilidades de éxito al RN malformado (por ejemplo, cardiopatía compleja en centro con cirugía cardíaca infantil).

HISTORIA CLÍNICA PRENATAL

Se recogerá de forma exhaustiva toda la información de la madre y del embarazo

- Edad materna y paterna. Paridad.
- Enfermedades crónicas de la madre que conllevan riesgo por si mismas para desarrollo de defectos congénitos (diabetes, fenilcetonuria), o por posible transmisión genética al feto (distrofia miotónica, enfermedad poliquística renal, etc.)
- Enfermedades sufridas en la gestación y episodios febriles (la hipertermia se considera factor teratógeno potencial), así como tratamientos de cualquier tipo recibidos por la madre o procedimientos diagnósticos, por ejemplo radiológicos. Serología infecciosa durante el embarazo (toxoplasma, rubeola, citomegalovirus, otras.)
- Complicaciones durante la gestación. Anomalías uterinas maternas, como útero bicorne, tabiques uterinos o miomas, que pueden producir deformidades en el feto. Existencia de oligoamnios en la gestación (buen marcador de anomalías renales) o polihidramnios (buen marcador de malformaciones digestivas y neuromusculares).
- Exposición a sustancias de abuso, tabaco, alcohol, cocaína o a otros factores teratógenos reconocidos. Exposiciones ocupacionales y condiciones de trabajo, incluyendo las exposiciones paternas tanto preconcepcionales como aquellos que han tenido lugar en el embarazo y han podido dar lugar a exposición materna.
- Suplementación con ácido fólico.

- Pruebas de diagnóstico prenatal realizadas, seguimiento ecográfico, marcadores bioquímicos, pruebas invasivas (amniocentesis, biopsia corial, cordocentesis), tanto por su resultado como por su potencial teratogenicidad.
- Movimientos fetales, inicio, intensidad y cantidad de los mismos.

HISTORIA PERINATAL

La información perinatal de más interés es

- Duración de la gestación
- Presentación (las presentaciones podálica y transversa están relacionadas con mayor número de anomalías fetales) y modo de parto.
- Complicaciones y curso del parto
- Cantidad y calidad del líquido amniótico.
- Examen de la placenta, peso, forma, características que pueden dar información clave para el diagnóstico.
- Examen del cordón umbilical (longitud, número de vasos, infartos, nudos).

HISTORIA FAMILIAR

La historia familiar deberá abarcar al menos tres generaciones, valorando la realización de un árbol genealógico. En la historia se recogerá:

- Existencia de consanguinidad (conocida o procedencia de poblaciones con alta endogamia)
- Etnia y procedencia de la familia.
- Enfermedades y rasgos familiares característicos, casos de retraso mental
- Existencia de malformados en la familia, mortinatos, abortos espontáneos o inducidos por presentar defectos congénitos, infertilidad o subfertilidad.

EXAMEN FÍSICO

Debe ser completo, detallado y minucioso, tal y como se recoge en la Tabla II. En él se deben buscar tanto defectos mayores como anomalías menores, muchas veces de difícil valoración. Se consideran defectos mayores aquellos con repercusión médica, quirúrgica o cosmética importante para el paciente. Se consideran anomalías menores aquellas que no tienen dicha trascendencia y variantes de la normalidad a las alteraciones que sin tener trascendencia, afectan a un mayor número de individuos. Muchos de los rasgos dismórficos son objetivables y cuantificables con mediciones

adecuadas, así como comparables con curvas de normalidad publicadas. La valoración de rasgos anómalos partirá del buen conocimiento de la normalidad y sus variantes familiares, étnicas o de edad gestacional.

Es importante dentro del examen físico la realización de fotografías. La iconografía permite la consulta dinámica con otros compañeros de mayor experiencia en un caso determinado, así como la comparación evolutiva del defecto congénito en el seguimiento del paciente.

ANÁLISIS CLÍNICO DE LOS DEFECTOS

Tras realizar los pasos anteriores y con una exploración física detallada se realizará un primer análisis clínico de los defectos congénitos encontrados, en el que se pueden diferenciar:

1. Defecto congénito aislado o único. El defecto puede ser por malformación (alteración del proceso normal de desarrollo), deformación (modificación de un proceso normal de desarrollo por fuerzas mecánicas de origen exógeno o endógeno) o disrupción (destrucción de tejidos o estructuras con un desarrollo previo normal).
2. Pacientes con más de un defecto congénito que se consideran polimalformados. Se pueden reconocer en este grupo tres tipos distintos

- **Polimalformados con patrón reconocido** de anomalías. Tenemos:

- **Síndromes:** niños en que los defectos presentes constituyen cuadros clínicos homogéneos o similares, patogénica y etiológicamente relacionados, pudiendo establecerse, en muchos casos, un pronóstico, un tratamiento y un potencial riesgo de repetición familiar.

- Las **Asociaciones de Alta Frecuencia (AAF):** defectos que sin tener relación patogénica o causal conocida, tienden a aparecer asociados con una frecuencia mayor de lo esperado por azar.

- **Secuencia.** Niños con múltiples defectos congénitos secundarios y derivados de un defecto inicial que da lugar al resto de forma secuencial. Se considera secuencia malformativa, deformativa o disruptiva según el origen del defecto primario.
- **Polimalformados en sentido estricto.** Niños con defectos congénitos que afectan a estructuras corporales diferentes y aparentemente no relacionadas, en los que no se encuentra un patrón reconocido. No se

TABLA II. EXAMEN FÍSICO EN LOS CASOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS

Edad gestacional	Peso, talla y perímetro cefálico
Datos de somatometría	
Apariencia general	Proporcionalidad y simetría: distancia vértex-coccix, braza y relación de segmentos superior e inferior. Postura, actitud y conducta
Piel	Pigmentación, existencia de fositas, lesiones epidérmicas (nevus, manchas) y vasculares
Pelo y anejos cutáneos	Alteraciones de color del pelo, textura, patrón de implantación, existencia de remolinos. Forma de las uñas y alteraciones
Cráneo	Forma, simetría, fontanelas
Ojos	Longitud e inclinación de las hendiduras palpebrales, forma de la órbita, pupilas, iris, valorar fondo de ojo
Pabellones auriculares	Forma y tamaño, lugar de implantación y rotación
Nariz	Características y medición del puente nasal, alteraciones de forma, narinas
Boca	Forma de los labios, filtro nasal y borde de labio superior, forma y alteraciones de la boca, paladar y lengua. Tamaño y posición de la mandíbula
Cuello	Longitud y anchura, existencia de <i>pterygium</i> , masas, fosas o tractos sinusales, implantación del pelo en nuca
Tórax	Tamaño, forma y simetría, implantación y desarrollo mamario, distancia intermamilar, auscultación cardiopulmonar
Abdomen	Forma y simetría, existencia de masas, forma y alteraciones del ombligo, existencia de hernias
Genitales	Forma y alteraciones, apariencia y maduración, localización testicular y del meato urinario en varones
Ano	Posición, forma y permeabilidad
Espalda	Simetría, existencia de fosas cutáneas o mechones de pelo en línea media
Extremidades	Proporción, simetría y movilidad articular, tamaño de manos y pies, número y forma de los dedos, surcos palmares y digitales, dermatoglifo
Examen neurológico	Tono, estado de alerta, reflejos, alteraciones de contacto o de conducta, actitud y movilidad espontáneas

conoce ni la patogenia global, ni la causa, ni el potencial riesgo de repetición en la familia.

En este análisis clínico es importante considerar que algunos defectos tienen mayor tendencia a presentarse aislados, si bien ante toda malformación hay que tratar de confirmar o descartar la presencia de otras. Este es el caso de las gastroquisis que se presenta aislada en el 93,5% de los casos, según datos epidemiológicos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), el hipospadias (90%), anencefalia (89,1%), espina bífida (76,9%), labio leporino con o sin paladar hendido (72,4%) o la hernia diafragmática (67%). Al contrario, hay defectos que tienden a presentarse con mayor frecuencia asociados. Es el caso de la anoftalmia/microftalmia, asociada a otros defectos en el 90,5% de los casos, lo que obliga siempre a descartar exhaustivamente otros defectos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Tras este proceso de anamnesis, exploración detallada y análisis clínico de los defectos, se llega a establecer el 70% de

los diagnósticos, mientras que las pruebas complementarias aportan sólo el 30%. Estas se deben realizar de forma secuencial, con una sospecha clínica específica y no como método de rastreo, para evitar riesgos al paciente y un coste económico elevado. Las principales pruebas y sus indicaciones son:

Pruebas de imagen

Radiografías específicas cuando lo precise una malformación concreta. En casos de desproporción o hallazgos sugestivos de displasia ósea debe realizarse una "serie esquelética" que incluya cráneo, columna, costillas, pelvis, al menos un hueso largo, manos y pies.

El estudio ecográfico abdominal se realizará buscando malformaciones mayores añadidas en todo paciente con un defecto mayor, o con tres o más menores.

La ecocardiografía estará indicada ante alteraciones en la auscultación cardíaca o, aunque ésta sea normal, en sospecha de síndromes que incluyan malformaciones cardíacas.

La ecografía cerebral se realizará ante un perímetro cefálico anómalo, alteraciones en la exploración neurológica o sos-

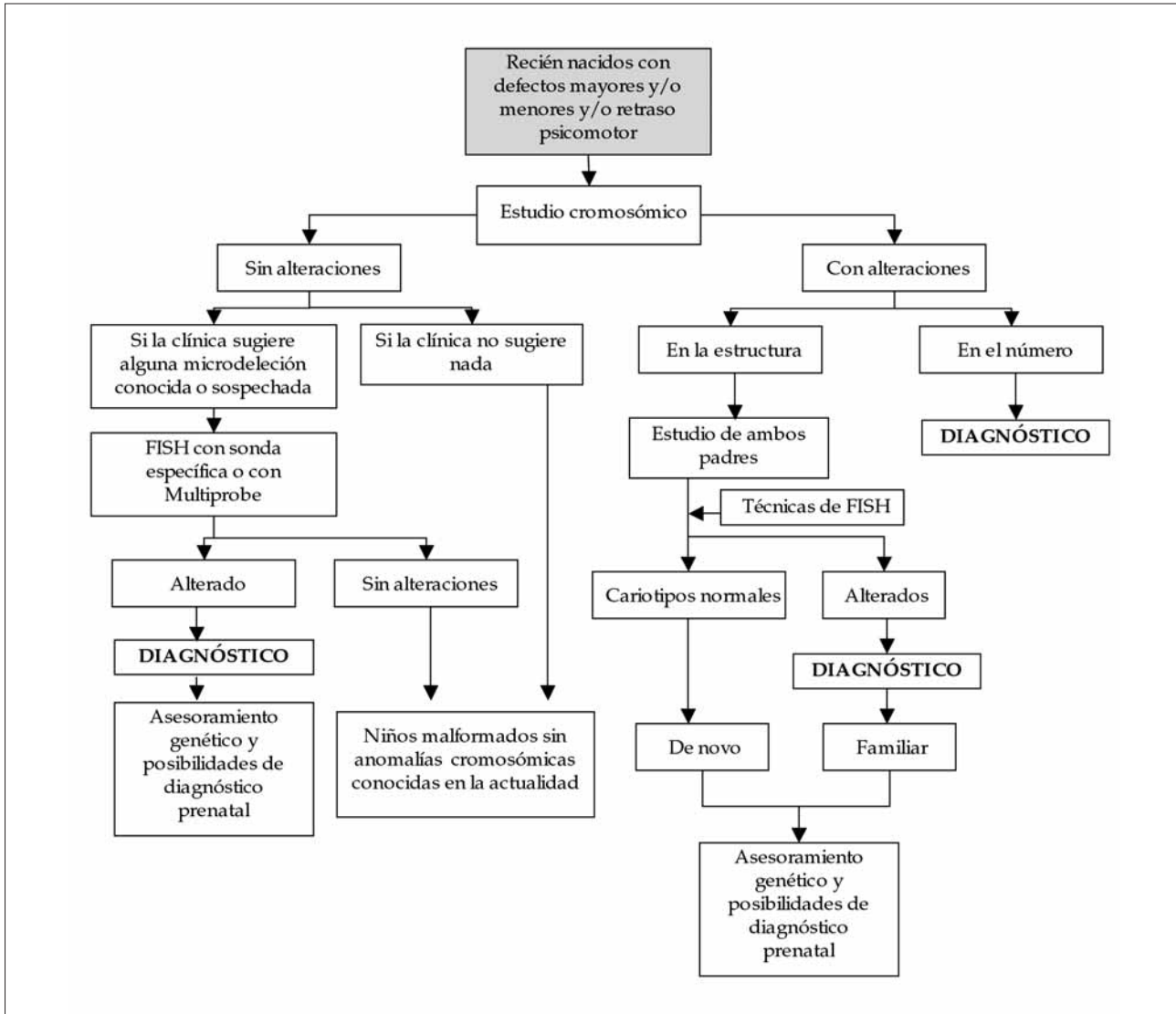


Figura 1. Estudio cromosómico de recién nacidos con defectos congénitos.

pecha diagnóstica por el patrón malformativo. Dependiendo del caso, se puede valorar la realización de TAC o RNM.

Cariotipo

Clásicamente se considera obligado ante todo RN o feto muerto con dos o más defectos mayores, tres o más menores, defecto menor o mayor con retraso del crecimiento intrauterino y ante genitales ambiguos.

Con las técnicas de estudio actuales se debe plantear en todo RN vivo o muerto intraútero o en período perinatal,

que presente malformaciones mayores o menores, incluyendo aquellos con diagnóstico de síndrome no cromosómico, génico o de causa no conocida. Se realizará un cariotipo de alta resolución de 550-850 bandas. Cuando la clínica sugiera alguna microdelección conocida o sospechada se realizarán técnicas de FISH (hibridación in situ con fluoresceína), con sonda específica o inespecífica (Multiprobe-T), para detectar alteraciones cromosómicas crípticas, incluyendo las de zonas subteloméricas. Esto permitirá la identificación de alteraciones muy pequeñas de los cro-

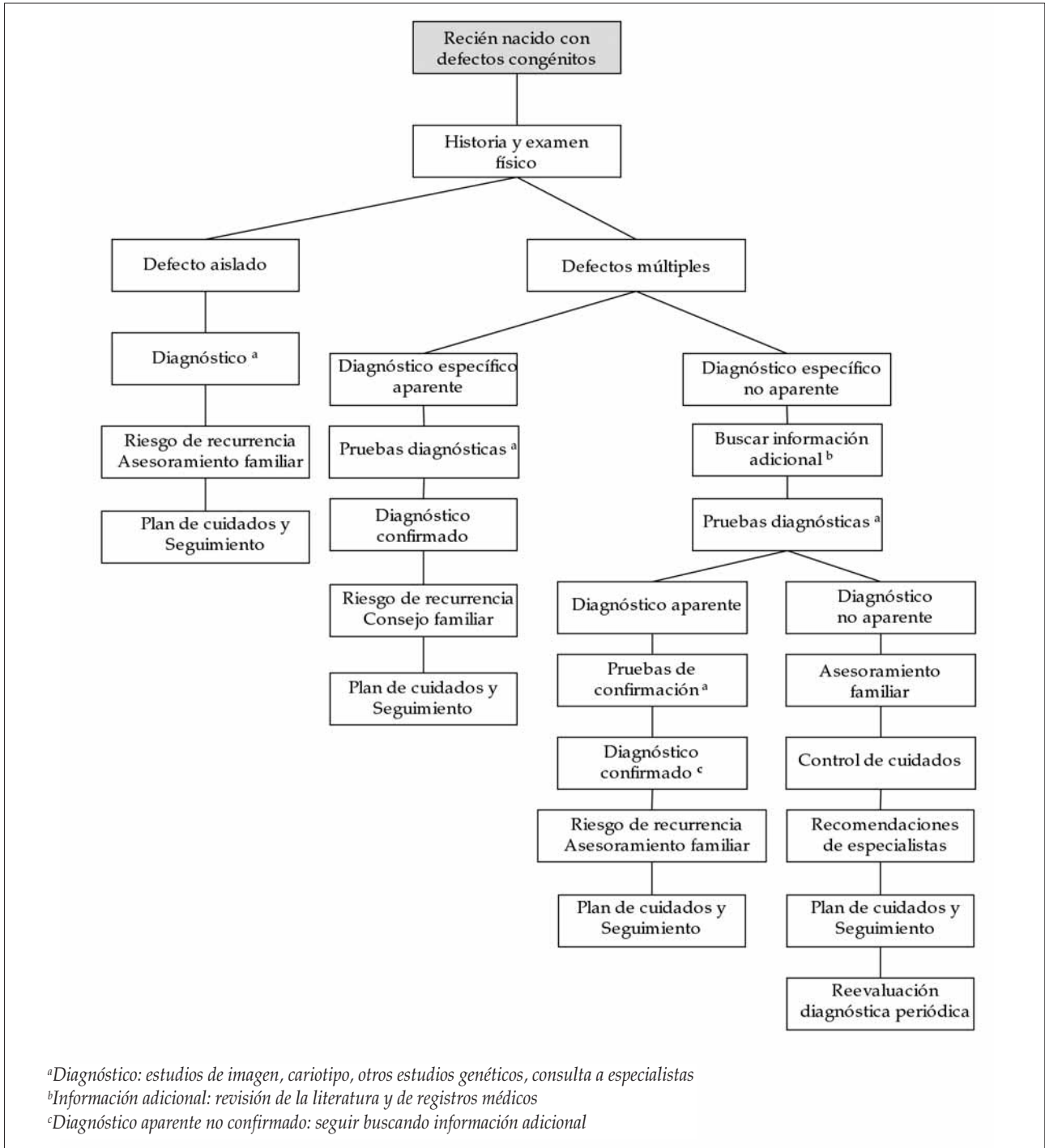


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico y manejo de los defectos congénitos.

mosomas, establecer el diagnóstico del niño, los riesgos de repetición familiar y las posibilidades de diagnóstico pre-

natal. La pauta de estudio cromosómico se refleja en el algoritmo de la Figura 1.

Estudios de citogenética o genética molecular

Deben solicitarse con una sospecha clínica fundamentada al ser estudios caros y laboriosos. Se pueden considerar

- Ante la necesidad de confirmar un diagnóstico clínico de sospecha fundamentado (delección 22q11, síndrome de Prader- Willi, síndrome de Alagille, displasias óseas dudosas, enfermedad poliquística renal, fibrosis quística o enfermedad neuromuscular congénita)
- Sospecha clínica de enfermedad metabólica con diagnóstico citogenético.
- Estudio de una enfermedad genética diagnosticada previamente en familiares del paciente.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

Debe de integrar todos los pasos expuestos previamente de forma secuencial y sistemática, como se refleja en la Figura 2.

Se debe informar a los padres de los pasos a dar en el diagnóstico y de la posibilidad, pese a todos los avances científicos, de no llegar al mismo. La posibilidad de que las malformaciones del paciente no encajen en un patrón diagnóstico reconocido puede ser frecuente, cercana al 50%, incluso en manos expertas. No llegar a un diagnóstico es mejor que dar un diagnóstico erróneo y así lo debe conocer la familia. Se debe mantener la revaloración periódica del caso y la posibilidad de consulta con otros especialistas.

MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTE TRAS EL DIAGNÓSTICO

Una vez atendidas las necesidades vitales del paciente, el manejo clínico se debe centrar en el apoyo y soporte a la familia, respetando la privacidad y la confidencialidad, informando a otros miembros de la familia que deseen los padres y facilitando el duelo y la aceptación del problema. La información a la familia debe ser clara e incluir:

- El diagnóstico obtenido o la ausencia del mismo.
- Etiología si se conoce, historia natural y pronóstico.
- Tratamientos a efectuar y seguimiento. En muchos casos es necesario el estudio y tratamiento por distintos especialistas (cardiólogo, neurólogo, cirujano infantil, traumatólogo, etc), siendo de vital importancia la coordinación multidisciplinar desde el responsable clínico.
- Anticipación y tratamiento de complicaciones (cardiopatía o hipotiroidismo en Síndrome de Down, tumor de

Wilms en aniridia, glucemia neonatal y tumores abdominales en Síndrome de Beckwith, etc.)

- Información sobre los recursos médicos, sociales y familiares de apoyo (asociaciones de pacientes o de familiares, centros de atención temprana, etc.)
- Riesgo de recurrencia dentro de los conocimientos actuales.
- Posibilidad de diagnóstico prenatal, preimplantación y de opciones reproductivas.

Estos dos últimos puntos son de especial preocupación para las familias y su importancia justifica la realización de todo el proceso diagnóstico, no sólo en RN vivos sino también, como se comenta anteriormente, en el feto muerto con malformaciones y en la interrupción voluntaria del embarazo por defectos congénitos.

Es importante recordar que es labor de obstetras, con ayuda de los pediatras, el estudio diagnóstico minucioso de estos malformados nacidos muertos, que posibilite la información clara a sus familias. Se debe, asimismo, potenciar la recogida de datos en la anamnesis, exploración minuciosa y exámenes complementarios de estos casos y su puesta en común en registros amplios o estudios epidemiológicos de difusión nacional, que complementen a los realizados sólo con RN vivos y ayuden al estudio etiológico de los defectos congénitos y la posibilidad de establecimiento de medidas preventivas.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a los integrantes del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (E.C.E.M.C) y muy especialmente a la Dra. Eva Bermejo Sánchez por su colaboración en la revisión de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. The American College of Medical genetics. "Guideline Evaluation of the Newborn with Congenital Anomalies". Disponible on-line: <http://www.faseb.org/genetics/acmg>
2. Del Campo M. "Evaluación del RN con defectos congénitos: guía clínica". En: Vento M, Moro M (eds). De guardia en Neonatología. Madrid: Sociedad Española de Neonatología; 2003. p. 122-130.
3. Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. "Aspectos clínico-epidemiológicos de los RNs con anomalías congénitas". Boletín del ECEMC. Dismorfología y epidemiología 2003; 2: 15-29.
4. Martínez-Frías ML. ¿A qué niños se les debe hacer un estudio cro-

mosómico y de qué tipo?. Propositus. Hoja informativa nº 14 del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas. Octubre 2002.

5. Del Campo Casanelles M, García-Muñoz Rodrigo F, Reyes Suárez D y García-Alix Pérez A. Enfoque diagnóstico del niño dismórfico. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Neonatología. Nº 14. Asociación Española de Pediatría. Disponible en línea: <http://www.aeped.es/protocolos/neonatologia/index.htm>
6. Pérez Aytés A. Actitud ante el RN con malformaciones congénitas. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Genética. Nº 2. Asociación Española de Pediatría. Disponible en línea: <http://www.aeped.es/protocolos/genetica/index.htm>
7. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Frecuencia basal de defectos congénitos en España y su evolución en el tiempo: utilidad y significado de las distintas cifras de frecuencia. Medicina Clínica 1999; **113** (12): 459-462.
8. Martínez Frías ML. Propuesta del Comité de Epidemiología de la SIADP. Creación en España de un Registro Nacional de interrupciones voluntarias del Embarazo por malformaciones congénitas. Progresos en Diagnóstico Prenatal 1995; **7**(3): 198-200.