

Defectos de reducción de extremidades en Asturias, 1986-1997: prevalencia y presentación clínica

I. Riaño Galán, J. Fernández Toral^a, E. García López^a, C. Moro Bayón^a, C. Mosquera Tenreiro^b, A. Rodríguez Fernández^a, E. Suárez Menéndez^a, F. Ariza Hevia^a y A. Franganillo Fernández^a

Servicio de Pediatría de Hospital Narcea. Cangas del Narcea. Grupo de trabajo del Registro de Defectos Congénitos de Asturias. ^aINSALUD y ^bConsejería de Servicios Sociales y Sanidad del Principado de Asturias. Oviedo.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 362-368)

Objetivo

Conocer la prevalencia y forma de presentación clínica de los defectos por reducción de extremidades en la población asturiana.

Pacientes y métodos

Estudio de niños con defectos de reducción de extremidades entre los 91.300 nacidos vivos, nacidos muertos mayores de 500 g y abortos inducidos por defectos congénitos, de mujeres residentes en Asturias, controlados por el Registro de Defectos Congénitos de Asturias (registro de base poblacional) en el período 1986-1997. La frecuencia se expresa como prevalencia total por 10.000 nacidos.

Resultados

Durante el período estudiado, se registraron 73 casos, siendo la prevalencia total de 8 por 10.000 (intervalo de confianza del 95%, 6,2-9,8). El 65,7% de las anomalías observadas afectaban a las extremidades superiores, el 23,3% a las inferiores y el 11% a ambas. El 49,3% presentaba un defecto terminal transverso, el 16,4% un defecto intercalar, el 8,2% longitudinal preaxial, el 9,6% longitudinal postaxial, el 9,6% mano o pie hendido, y en el 6,8% el defecto era múltiple. El 52% eran formas aisladas y el 48% se manifestaron como defecto asociado a otras malformaciones. En 4 existía alteración cromosómica, y en 20 la reducción de extremidades formaba parte de un síndrome, asociación o secuencia definida. El 31,5% presentaba bajo peso para la edad de gestación. En tres madres se constató ingestión importante de alcohol.

Conclusiones

El estudio detallado de los defectos congénitos por reducción de extremidades permite un mejor conocimiento de sus formas clínicas de presentación, además de

acercarnos a un diagnóstico etiopatogénico, con posibilidad de actuar sobre los factores de riesgo.

Palabras clave

Defectos congénitos. Reducción de extremidades. Registros de base poblacional.

LIMB REDUCTION DEFECTS IN ASTURIAS (1986-1997): PREVALENCE AND CLINICAL PRESENTATION

Objective

To determine the prevalence and clinical presentation of limb reduction defects in Asturias (Spain).

Patients and methods

Among the 92300 newborns, stillbirths and induced abortions for congenital defects surveyed by the Registry of Congenital Defects in Asturias (population-based registry) during 1986-1997, we studied the children with limb reduction defects. Frequency is expressed as total prevalence per 10000 births.

Results

Seventy-three children with limb reduction defects were identified, with a total prevalence of 8 per 10000 births (CI 6.2-9.8): upper limbs were affected in 65.7%, lower limbs in 23.3% and both upper and lower limbs were affected in 11%.

Transverse terminal defects were present in 49.3%, and were intercalcar/intercalary in 16.4%, preaxial longitudinal in 8.2%, postaxial longitudinal in 9.6%, split hand/foot in 9.6% and multiple in 6.8%. Limb deficiencies were found in 52%; of these, 48% were associated with other congenital defects. Four had chromosomal anomalies and 20 were syndromes. 31% had low birth weight for their gestational age. Alcohol exposure during pregnancy was recorded in three mothers.

Correspondencia: Dra. I. Riaño Galán. Fuertes Acevedo, 96, 6.º A. 33006 Oviedo. Correo electrónico: isogalan@teleline.es

Recibido en agosto de 1999.

Aceptado para su publicación en febrero de 2000.

Conclusions

A detailed study of limb reduction defects could lead to a better understanding of clinical presentation and to an etio-pathogenic diagnosis to control risk factors.

Key words:

Congenital defects. Limb reduction. Population-based registry.

INTRODUCCIÓN

La alta prevalencia de los defectos congénitos (DC) por reducción de extremidades, junto con la gran morbilidad que comportan, justifica su estudio detallado. Existe gran heterogeneidad en su manifestación, pues van desde ausencia completa de una extremidad hasta simple agenesia de una falange, y también en su clasificación, lo cual dificulta la comparación entre diversos estudios epidemiológicos¹⁻⁷.

Un minucioso estudio y una descripción precisa de los pacientes con estos defectos, que incluya imagen radiológica, permiten no sólo el conocimiento de la prevalencia, sino también la valoración de los factores de riesgo, tanto genéticos como ambientales, implicados en estas anomalías.

El Registro de Defectos Congénitos de Asturias (RDCA), como otros registros de base poblacional, tiene como objetivo principal la vigilancia epidemiológica de las frecuencias de los distintos tipos de DC en un área geográfica, en este caso Asturias^{8,9}. Como miembro del European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT), realiza investigación etiológica, así como estudio del impacto del diagnóstico prenatal, en diversos defectos congénitos.

Con el objetivo de conocer la prevalencia y presentación clínica de los defectos de reducción de extremidades se analizaron estos DC en los últimos 12 años en la población asturiana.

PACIENTES Y MÉTODOS

La población sometida a estudio por el RDCA, cuyas características ya han sido descritas¹⁰, son todos los abortos inducidos (AI) por DC, y los 91.300 nacidos vivos (NV) y nacidos muertos (NM) mayores de 500 g y/o 20 semanas de gestación, en el período 1986-1997. Sólo se registraron los casos correspondientes a las mujeres residentes en Asturias.

Aunque las fuentes originales han sido las mismas para todo el estudio, hemos de distinguir dos períodos en la forma de captación de los casos: los datos referidos a los 4 primeros años (1986-1989) se recabaron retrospectivamente, mientras que los 8 últimos (1990-1997) se tomaron del RDCA.

Las anomalías congénitas se codifican de acuerdo con la ICD-9¹¹. Los defectos por reducción de extremidades incluyen los códigos 7552 (defectos de reducción en ex-

TABLA 1. Clasificación de los defectos de reducción de extremidades¹²

Defecto transversal terminal	
Amelia	Ausencia total de extremidad
Hemimelia	Ausencia total de antebrazo y mano o pierna y pie
Aqueiria/apodia	Ausencia de mano/pie
Adactilia	Ausencia de dedos
Ectrodactilia	Ausencia total o parcial de falanges
Defecto proximal intercalado	
Ausencia de húmero y/o radio y cúbito con mano normal	
Ausencia de fémur y/o tibia y peroné con pie normal	
Defecto Longitudinal	
Preaxial	Ausencia de eje radial o tibial –primer metacarpiano y primer dedo
Postaxial	Ausencia de eje ulnar o fibular –quinto metacarpiano y quinto dedo
Mano/pie hendido	
Ausencia de dedos centrales con o sin ausencia de metacarpianos o metatarsianos centrales, generalmente asociada a sindactilia de otros dedos	
Múltiples	

tremidades superiores), 7553 (defectos de reducción en extremidades inferiores) y 7554 (defectos de reducción de extremidades no especificados).

Hemos adoptado la clasificación propuesta por el EUROCAT¹², que incluye las ausencias e hipoplasias graves de estructuras esqueléticas de extremidades (tabla 1).

Según la presentación clínica, los dividimos en tres grupos: *a)* aislados, aquellos casos en que la reducción de extremidades es el único defecto congénito que tiene el niño; *b)* síndromes, asociación o secuencia, constituido por aquellos casos en que las reducciones de extremidades forman parte de un cuadro polimalformativo definido, de causa conocida o no, y *c)* polimalformados, si existen otros defectos congénitos asociados, no encuadrables en el grupo previo. La sindactilia, bien membranosa o bien ósea, como único defecto asociado no fue considerada.

Para expresar la frecuencia de defectos por reducción de extremidades, empleamos la prevalencia total, que incluye aquellos casos de NV, NM y AI en el numerador, y los nacidos totales en el denominador, por 10.000 recién nacidos (RN).

El total de NV ha sido obtenido de las publicaciones del Instituto Nacional de Estadística INE¹³ y de la Sociedad Asturiana de Estudios Económicos e Industriales¹⁴, y el de mortinatos del Registro de Mortalidad de la Consejería de Sanidad.

Dada la forma de presentación de los defectos congénitos, para conseguir unas tasas más estables se analizaron los casos por grupos de 10.000 RN. La homogeneidad de las frecuencias en los sucesivos intervalos y la li-

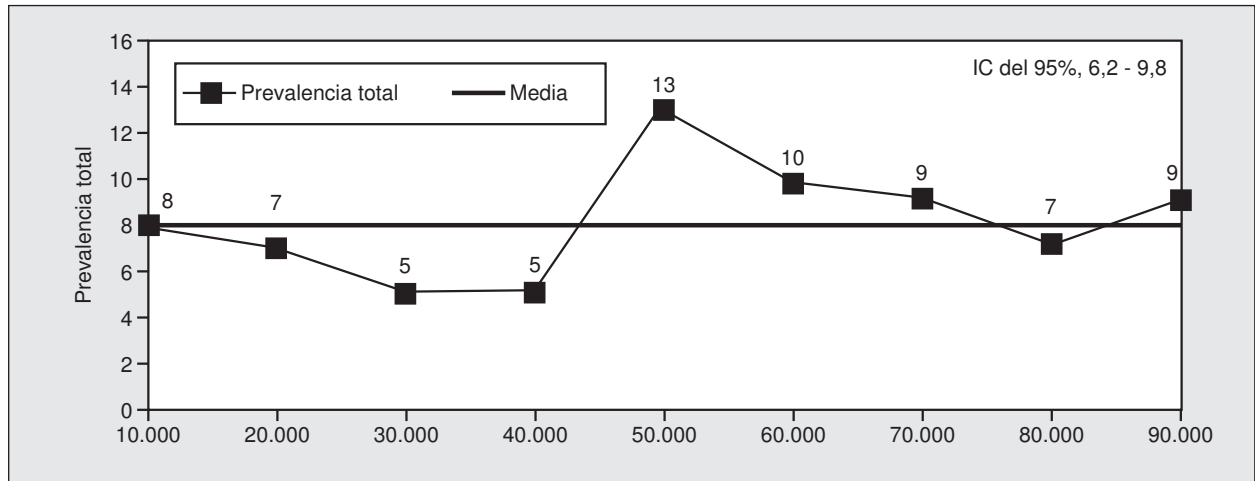


Figura 1. Evolución de la prevalencia total de defectos de reducción de extremidades por grupos de 10.000 nacidos vivos.

nealidad de la tendencia en el tiempo se analizaron mediante el método de la χ^2 . Estos procedimientos estadísticos se efectuaron mediante el programa Epi-Info 6. Se consideró nivel de significación estadística una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, se registraron 73 casos con defectos por reducción de extremidades, en un total de 91.300 RN vivos controlados, siendo la prevalencia total de 8 casos por 10.000 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 6,2-9,8). En la figura 1 se representa la distribución temporal por grupos de 10.000 RN. Dichas tasas no presentan diferencias significativas ($\chi^2 = 6,62$; 8 gl; $p = 0,57$). La distribución estacional según la fecha de concepción ofrece unas tasas homogéneas ($\chi^2 = 4,19$; 3 gl; $p = 0,24$).

De los 73 casos, cuatro corresponden a mortinatos y dos fueron AI. La relación mujeres/varones es de 0,44 (32 y 41, respectivamente). Los 7 casos de mano/pie hendido son varones. La tabla 2 muestra la clasificación según el tipo de defecto y la extremidad afectada. El 65,7% de las anomalías observadas afectaban a extremi-

dades superiores, el 23,3% a las inferiores y el 11% a ambas. El 48% de los casos se manifestaron como defecto asociado a otras malformaciones, según se refleja en la tabla 3. En los casos de reducción terminal transversa, existe un predominio de formas aisladas (21 de 36), siendo la forma más frecuente la de la extremidad superior y unilateral (tablas 2 y 3). En cambio, se observa un predominio de casos sindrómicos en las formas de reducción longitudinal preaxiales (2:1). Entre los síndromes destacan dos casos de síndrome Brachman de Lange, dos asociaciones VATER, un paciente de orofaciodigital tipo I, un caso de braquioculofacial, un síndrome de Adams-Oliver, uno de Baller-Gerold, uno de Gollop Wolfgang, un síndrome de Larsen, uno de Holt Oram, un síndrome de Carpenter, una secuencia de Poland, otra de Potter con sirenomelia, una de Pierre Robin, y 2 de regresión caudal, así como 2 pacientes con síndrome alcohólico y fetal. Entre los polimalformados se incluye un paciente que asociaba toxoplasmosis congénita con hidrocefalia.

Se han realizado un total de 27 cariotipos, lo que supone un 37% de casos estudiados. Entre ellos, había 4

TABLA 2. Distribución según el tipo de defecto y la extremidad afectada

	Superior		Inferior		Ambas	Total (%)
	Unilateral dcha./izqda.	Bilateral	Unilateral dcha./izqda.	Bilateral		
Terninal transversa	21 (11/10)	7	3 (1/2)	4	1	36 (49,3)
Intercalar	5 (3/2)	–	4 (2/2)	3	–	12 (16,4)
Longitudinal preaxial	5 (3/2)	1	–	–	–	6 (8,2)
Longitudinal postaxial	4 (2/2)	–	3 (3/0)	–	–	7 (9,6)
Mano/pie hendido	4 (2/2)	1	–	–	2	7 (9,6)
Múltiple	–	–	–	–	5	5 (6,8)
Total	39 (21/18)	9	10 (6/4)	7	8	73 (100)

TABLA 3. Clasificación por tipo y por presentación clínica

	Aislada	Asociadas			Total (%)
		Cromosómica	Síndrome	Polimalformado	
Terminal transversa	21	2	7	6	36 (49,3)
Intercalar	5	1	3	3	12 (16,4)
Longitud preaxial	2	–	4	–	6 (8,2)
Longitud postaxial	4	–	3	–	7 (9,6)
Mano/pie hendido	4	1	–	2	7 (9,6)
Múltiple	2	–	3	–	5 (6,8)
Total	38 (52%)	4 (5,5%)	20 (27,4%)	11 (15,1%)	73 (100)

TABLA 4. Prevalencia de defectos congénitos y presentación clínica

	RDCA ^{a,10} 1986-1997	Calzolari et al ⁷	Stoll et al ¹	Castilla et al ²	Nueva York ³	EUROCAT ^{a,16}	ECEMC ^{b,15}
Prevalencia (IC del 95%)	8 (6,2-9,8)	4,8	7,1	5,9	4,5	6,0 (4,4-11,3)	6,7 (6,3-7,2)
Aislados (%)	52	88	49,5	59	–	–	47,5
Asociados (%)	48	12	50,5	41	–	–	52,5

RDCA: Registro de Defectos Congénitos de Asturias; EUROCAT: European Registration of Congenital Anomalies; ECEMC: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas. ^aPrevalencias totales (incluyen abortos inducidos); ^bprevalencias al nacimiento.

que presentaban alteración cromosómica: un síndrome de Down, una trisomía 13, una trisomía parcial del cromosoma 10 y un paciente con mosaicismo 4 p-. Los cuatro mortinatos, todos polimalformados, no disponían de estudio cromosómico.

En ningún caso se registró ingestión de medicación anticonvulsionante ni otras supuestamente teratogénicas. Únicamente una madre con hipotiroidismo estaba en tratamiento sustitutivo con L-tiroxina, y en otra se registró la toma de anticonceptivos orales en las etapas tempranas del embarazo. Ninguna madre era diabética conocida. Una madre tenía útero bicorne, y 7 reconocieron haber fumado durante la gestación, 5 de ellas más de siete cigarrillos al día. Además, una de ellas fumó ocasionalmente hachís durante todo el embarazo. Se constata ingestión importante de alcohol en tres madres, dos de las cuales tuvieron hijos con síndrome alcohólico fetal y la otra un niño con síndrome de Brachman de Lange. En uno de los casos, se registró como potencial factor ambiental el empleo de una máquina de ozono en el domicilio.

La distribución de los casos registrados por área sanitaria no ofrece diferencias importantes ni estadísticamente significativas. En el análisis agrupando las áreas costeras (I, III, V, VI) frente a las áreas del interior (II, IV, VII, VIII), se encuentra una prevalencia idéntica en ambas, de 8 casos por 10.000.

Nueve de los niños presentaban también sindactilia ósea.

El 31,5% (n = 23) del total de los casos presentaba bajo peso para la edad de gestación, correspondiendo 16

de los 23 a polimalformados, síndromes y afines y cromosomopatías. En este grupo, no disponían de estudio cromosómico siete de los 16 casos. Los siete restantes con bajo peso para la edad gestacional presentaban un defecto por reducción de extremidades aislado; uno de ellos corresponde a la madre con útero bicorne, y el otro es hijo de madre fumadora. El 46% de los casos asociados frente al 18% de los aislados presentaban bajo peso al nacimiento para su edad gestacional (p < 0,05).

DISCUSIÓN

La prevalencia al nacimiento de los defectos por reducción de extremidades varía desde el 4,5³ al 7,1 en un estudio europeo¹ (tabla 4). Cabe destacar que en el Registro de Nueva York³ se excluyen aquellos casos asociados a cromosomopatías, lo que explica la menor prevalencia descrita para este tipo de DC. En España, según datos del ECEMC¹⁵, es de 6,7 por 10.000 en el período 1980-1997 (IC del 95%, 6,3-7,2), ligeramente inferior a la nuestra y cuya diferencia no es estadísticamente significativa. No obstante, en el ECEMC se observa una tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa: 7,1 casos por 10.000 en el período 1980-1985; 6,8 en el período 1986-1996, y 4,7 en el año 1997. Nosotros, por el contrario, no observamos ningún cambio de tendencia con tasas estables a lo largo del período estudiado. Ello no parece explicarse por la inclusión de AI (dos casos con otras malformaciones además de defecto de reducción de extremidades, en el período de 12 años), pues su exclusión no supone un cambio significativo en

dichas tasas (nuestra prevalencia al nacimiento se sitúa en 7,8 casos por 10.000 nacidos).

Nuestra prevalencia entre NM es de 66,8 por 10.000, siendo el total de nuestros casos asociados a otras malformaciones. Un amplio estudio realizado por Castilla et al² en el ámbito de América del Sur refiere una prevalencia entre los NM del 26,7 (5,5 para defectos aislados de extremidades y 21,2 para los casos en que se asociaban otras malformaciones). Otros autores⁶ encuentran una prevalencia del 39,5 por 10.000 siendo el porcentaje de casos con anomalías asociadas del 77%, similar al comunicado por Castilla et al². Estas diferencias podrían deberse a un subregistro de los mortinatos, especialmente aquellos que presentan un defecto aislado.

La proporción entre formas de presentación aisladas y aquellas que se asocian a otros defectos congénitos es similar a la referida por Stoll et al¹ y Bermejo y Martínez-Frías en el ECEMC¹⁵, pero difiere bastante de otros estudios⁷ en los que existe un notable predominio de las formas de reducción aisladas (tabla 4). Sin embargo, hay que tener en cuenta que algunos se refieren sólo a NV, variando mucho los resultados entre los mortinatos^{2,6}. Nosotros solamente tenemos 4 casos de mortinatos y dos AI, por lo que hablamos siempre de prevalencia total.

En cuanto al tipo de presentación, nuestro porcentaje de defectos terminales transversos es mayor que el Registro de Nueva York³, donde tienen gran número de formas mano o pie hendido. Nosotros observamos un predominio de formas aisladas en los casos de reducción terminal transversa, siendo la forma más frecuente la superior unilateral (tablas 2 y 3). En cambio, existe un predominio de casos sindrómicos en las formas de reducción longitudinal preaxiales, de modo semejante a otros registros³.

El pequeño número de formas múltiples no permite extraer conclusiones sobre su forma de presentación.

El bajo peso al nacimiento para la edad gestacional es significativamente más frecuente en los casos asociados a otras malformaciones que en los aislados, hecho también referido en otras series¹. El estudio cromosómico de RN con bajo peso para la edad de gestación que presentan defectos congénitos asociados probablemente facilitará un mejor diagnóstico etiológico.

La patogenia y etiología de la gran mayoría de los defectos por reducción de extremidades continúan siendo desconocidas, debido fundamentalmente a su notable heterogeneidad¹⁷. En un 5,5% de los pacientes, la causa fue una alteración cromosómica (tabla 3), porcentaje similar al recogido en otros estudios^{1,17}. No obstante, hay que señalar que solamente se realizó estudio cromosómico en apenas cuatro de cada 10 casos. El paciente con alteración estructural del cromosoma 10 era consecuencia de translocación balanceada t(8;10) en la madre, con el consiguiente riesgo para futuras gestaciones. Insistimos en la importancia de realizar estudio cromosómico,

especialmente en todo niño polimalformado, con el fin de llegar a un diagnóstico etiológico más preciso.

En el grupo de defectos de reducción longitudinales preaxiales (aplasia o hipoplasia en el eje radial), un paciente presentaba un cuadro autosómico recesivo (Ballar-Gerold), otro tenía un síndrome de transmisión autosómica dominante (Holt-Oram) y había dos casos esporádicos de asociación VATER. El síndrome de Adams-Oliver asocia defectos de reducción transversos terminal de extremidades y aplasia cutis congénita, de transmisión autosómica dominante¹⁸. En nuestra serie, se incluye un niño con estas características. Entre los defectos de reducción longitudinal postaxial, hemos identificado una secuencia de Poland.

Las reducciones de extremidades constituyen el primer grupo de defectos congénitos que se relacionaron con la ingestión materna de un fármaco: la talidomida¹⁹. De hecho, la catástrofe de ésta, propició la creación de sistemas de registro de anomalías congénitas para la vigilancia epidemiológica. Se considera que los defectos por reducción de extremidades son un grupo particularmente sensible a los teratógenos ambientales: diabetes materna, ingestión de bebidas alcohólicas, exposición a ácido valproico u otros anticonvulsivos²⁰, y las infecciones maternas pueden ser las responsables de estos DC. En nuestra serie, no se ha recogido exposición de ninguna madre a valproato ni a otros anticonvulsivos durante la gestación. Estos fármacos se han relacionado con la aparición de defectos longitudinales preaxiales²⁰.

Es conocida la asociación entre ingestión de alcohol durante la gestación y defectos por reducción de extremidades²¹, de los que nosotros recogemos dos casos. Seguramente, como ocurre con otros registros, sólo se descubren cuando la ingestión de alcohol es elevada^{21,22}. Se dice que existe un predominio de defectos por reducción terminal transversa, fundamentalmente antebrazo y mano derecha, lo que estaba presente en uno de nuestros casos. La patogenia es desconocida, aunque se postula un origen vascular²³. En uno de nuestros niños con síndrome alcohólico fetal, el defecto podría atribuirse a una banda amniótica. Dos factores contribuyen principalmente a la gravedad y expresión de la potencia teratógena del alcohol: la predisposición genética y la cantidad de alcohol consumido²¹.

Existen discrepancias acerca del papel de la biopsia de vellosidades coriales en relación con estos defectos²⁴⁻²⁷. Se ha correlacionado la toma de estas muestras, especialmente si se realiza antes de la undécima semana de gestación^{24,25}, con la aparición de defectos transversos terminales de extremidades. Además, éstos podrían asociarse a otros resultantes de insuficiencia vascular o compresión uterina²⁵. Sin embargo, otros estudios exhaustivos no encuentran dicha asociación^{26,27}. En nuestra serie, en ningún caso se registró esta biopsia.

El tabaco durante la gestación ha sido otro de los implicados en un aumento del riesgo de defectos por reducción de extremidades²⁸. Algunos consideran que sólo aumentaría el riesgo para defectos por reducción longitudinales unilaterales. En nuestro estudio, 7 mujeres reconocieron haber fumado durante el embarazo, presentando uno de sus hijos dicho tipo de defecto, concretamente hipoplasia de radio derecho. Los otros 6 tenían defecto por reducción terminal transversa. Además, una madre fumaba hachís ocasionalmente.

Se ha descrito una mayor prevalencia de DC, en general, y de reducción de extremidades en particular, en los hijos de madres con útero bicorne²⁹. En nuestra serie, encontramos un paciente con hipoplasia de metatarsianos y ausencia de los dedos de un pie, que son los defectos más frecuentemente hallados según la bibliografía²⁹.

No parece existir asociación entre la toma de anticonceptivos orales en etapas tempranas de la gestación y la aparición de DC, específicamente los de reducción de extremidades³⁰. Nosotros sólo hemos constatado un caso en que la madre tomaba anticonceptivos orales, lo que no nos permite extraer conclusiones.

Es importante investigar la existencia de antecedentes familiares de estos defectos, aunque sean leves, pues esto implica un riesgo de formas más graves en la descendencia¹⁷, dada la gran variabilidad en la expresión intrafamiliar. El padre de uno de nuestros pacientes tenía hipoplasia de una falange, y su hijo presentó un defecto más importante.

Se había sugerido la existencia de una relación entre el lugar de residencia (zonas costeras frente a las del interior) y la frecuencia de aparición de defectos por reducción de extremidades. En nuestra serie no hemos encontrado predominio de estos defectos en hijos de madres que viven cerca del mar, de forma análoga a otros estudios³¹.

No hemos hallado publicaciones que relacionen la exposición a ozono y los DC por reducción de extremidades. Sin embargo, existen estudios experimentales que atribuyen al óxido nítrico un papel en la patogenia de estos DC³².

Se ha postulado que la mano hendida se transmite de forma autosómica dominante, habiéndose detectado una deleción en el cromosoma 7 (q21.3-q22.1)³³. Estudios de genética molecular permitirán avanzar en el conocimiento de la etiopatogenia de estos defectos, no detectables con el estudio cromosómico habitual.

En resumen, el estudio detallado de los defectos congénitos por reducción de extremidades permite no sólo un mejor conocimiento de sus formas clínicas de presentación, sino llegar a un diagnóstico etiopatogénico, y la posibilidad de actuar sobre los factores de riesgo implicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stoll C, Calzolari E, Cornel M, García-Minaur S, Garne E, Nevin N. A study on limb reduction defects in six European regions. *Ann Genet* 1996; 39: 99-104.
2. Castilla E, Cavalcanti D, Dutra M, López-Camelo J, Paz J, Gadow E. Limb reduction defects in South America. *Br J Obst Gyn* 1995; 102: 393-400.
3. Lin S, Marshall EG, Davidson GK, Roth GB, Druschel CM. Evaluation of congenital limb reduction defects in upstate New York. *Teratology* 1993; 47: 127-135.
4. Froster U, Baird P. Upper limbs deficiencies and associated malformations: a population based study. *Am J Med Genet* 1992; 44: 767-781.
5. Froster U, Baird P. Congenital defects of lower limbs and associated malformations: a population based study. *Am J Med Genet* 1993; 45: 60-64.
6. Froster U, Baird P. Congenital defects of the limbs in stillbirths: data from a population-based study. *Am J Med Genet* 1993; 46: 479-482.
7. Calzolari E, Manservigi D, Garani JP, Cocchi G, Magnani C, Milan M. Limb reduction defects in Emilia Romagna, Italy: epidemiological and genetic study in 173.109 consecutive births. *J Med Genet* 1990; 27: 353-357.
8. Salvador J, García-Miñaur S, Caballín MR, Mosquera C, Baena N, García E et al. Registros poblacionales de defectos congénitos en España. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 575-582.
9. Mosquera C, Moro C, Badía JL. Registry of congenital defects in Asturias (Spain). *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 723-724.
10. Grupo de Trabajo del RDCA. Manual Operacional. Registro de Defectos Congénitos de Asturias. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Asturias, 1990 (2.ª revisión, 1994).
11. WHO. International Classification of Diseases, 9th edition. Ginebra. World Health Organization, 1977.
12. Stoll C, Mastroiacovo P, De Wals P, Weatherall J. EUROCAT guide for the description and classification of congenital limb defects. Bruselas, 1986.
13. INE. Movimiento natural de la población de Asturias, 1986. Madrid: INE, 1989.
14. Sociedad Asturiana de Estudios Económicos e Industriales. Movimiento natural de la población de Asturias, 1987-97. Ed. Servicio de Publicaciones del Principado de Asturias, 1988-98.
15. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 1998; IV: 37-116.
16. EUROCAT. Report 6: surveillance of congenital anomalies 1980-1992. Bruselas, 1995.
17. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Paísán L, Blanco M, Félix V, Egüés J et al. Niños con reducción de extremidades en una población de 25.193 recién nacidos malformados: causas reconocidas. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 49-53.
18. Martínez-Frías ML, Arroyo I, Jiménez NJ, Nieto C, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M et al. Síndrome de Adams-Oliver en nuestro medio: aspectos epidemiológicos. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 57-61.
19. Lenz W, Knapp K. Die thalidomid-embriopathie. *Dtsch Med Wochenschr* 1962; 24: 1232-1242.
20. Sharony R, Garber A, Viskochil D, Schreck R, Platt LD, Ward R et al. Preaxial ray reduction defects as part of valproic acid embryofetopathy. *Prenat Diagn* 1993; 13: 909-918.
21. Froster U, Baird P. Congenital defects of the limbs and alcohol exposure in pregnancy: data from a population based study. *Am J Med Genet* 1992; 44: 782-785.

22. Romera G, Fernández A, Jordán Y, Pastor A, Rodríguez JM, Botet F et al. Embriofetopatía alcohólica. Casuística neonatal propia en los últimos doce años. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 405-409.
23. Hoyne HE, Jones KL, Van Allen MI, Saunders BS, Benirschke K. Vascular pathogenesis of transverse limb reduction defects. *J Pediatr* 1982; 101: 839-843.
24. Jahoda M, Brandenburg H, Cohen-Overbeek T, Los F, Sachs E, Wladimiroff J. Terminal transverse limb defects and early chorionic villus sampling: evaluation of 4300 cases with completed follow-up. *Am J Med Genet* 1993; 46: 483-485.
25. Chen CP, Liu FF, Jan SW, Lin SP, Lan CC. CVS-exposed limb deficiency defects with or without other birth defects: presentation of six cases born during a period of nine years. *Am J Med Genet* 1996; 63: 447-453.
26. Blakemore K, Filkins K, Luthy DA, Platt LD, Mearns AL, Carlson D et al. Cook obstetrics and gynecology catheter multicenter chorionic villus sampling trial: comparison of birth defects with expected rates. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1022-1026.
27. Kuliev A, Jackson L, Froster U, Bambati B, Simson JL, Verlinsky Y et al. Chorionic villus sampling safety. Report of World Health Organization. *Am J Obst Gynecol* 1996; 174: 807-811.
28. Wald NJ, Hackshaw AK. Cigarette smoking: an epidemiological overview. *Br Med Bull* 1996; 52: 3-11.
29. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Martínez S, Paisán L, Egüés J et al. Aspectos epidemiológicos de los hijos de mujeres con útero bicorne. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 159-162.
30. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 552-557.
31. Wright MJ, Newell JN, Charlton ME, Hey EN, Donaldson LJ, Burn J. Limb reduction defects in the northern region of England 1985-92. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 305-308.
32. Pierce RL, Pierce MR, Liu H, Kadowitz PJ, Miller MJ. Limb reduction defects after prenatal inhibition of nitric oxide synthase in rats. *Pediatr Res* 1995; 38: 905-911.
33. Scherer SW, Poorkaj P, Massa H, Soder S, Allen T, Nunes M et al. Physical mapping of the split hand/ split foot locus on chromosome 7 and implication in syndromic ectrodactyly. *Hum Mol Genet* 1994; 8: 1345-1354.