

# Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país

M.L. Martínez-Frías

---

**Resumen. Fundamento:** La frecuencia de diferentes defectos congénitos varía de unas poblaciones a otras y de unos grupos étnicos a otros. Diferencias genéticas y de ciertas costumbres socioculturales (como las que promueven el matrimonio entre los miembros de la misma comunidad) entre esos grupos de población, pueden ser responsables de determinadas diferencias en la prevalencia. Sin embargo, algunos grupos étnicos constituyen estratos de población marginada, en la que concurren factores que también pueden producir defectos congénitos.

**Métodos:** Se estudian 24.696 niños con defectos congénitos en comparación con otros tantos niños sanos seleccionados como controles, distribuidos en los siguientes grupos étnicos: gitanos, negros, orientales, árabes y blancos. Se analiza el riesgo que tiene cada grupo étnico en comparación con el de blancos, para 20 defectos congénitos seleccionados. El análisis es de regresión logística, para controlar el efecto, tanto de factores, genéticos como ambientales relacionados con la marginalidad social.

**Resultados:** Los resultados mostraron que ciertos defectos congénitos son más frecuentes en algunos grupos étnicos debido a su consanguinidad o a factores relacionados con la condición de marginalidad social. No obstante, para los negros y árabes se observa una relación con ciertos defectos que no parece ser debida a los factores considerados en el análisis.

**Conclusiones:** Los resultados de este trabajo permiten estimar las necesidades asistenciales derivadas del impacto de los defectos congénitos en los grupos étnicos estudiados. Esto es de gran utilidad para establecer las acciones necesarias que permitan la cobertura asistencial adecuada para la prevención de los defectos congénitos en estos grupos de población marginada.

*An Esp Pediatr 1998;48:395-400.*

---

## ANALYSIS OF THE RISK FOR CONGENITAL DEFECTS IN DIFFERENT ETHNIC GROUPS OF OUR COUNTRY

**Abstract. Objective:** The frequency of congenital defects is not the same in different populations and ethnic groups. Genetic factors, as well as differences in socio-cultural aspects (such as the frequency of consanguineous couples) between the groups could be responsible for some differences in the prevalence of congenital anomalies. However, some groups are made up of populations which live on the fringe of

society in which several circumstances and related factors could increase the risk for congenital defects.

**Patients and methods:** A total of 24,696 malformed infants were studied together with a similar group of controls, separated into the following ethnic groups: Gypsies, black, orientals, Arabic people and whites. Using different models of logistic regression analysis, controlling several factors related to the social-cultural level and with genetic aspects (such as consanguinity), we estimated the risk for 20 different congenital defects in the ethnic groups compared to the white population.

**Results:** The analysis showed that some ethnic groups have an increased risk for some congenital defects and that this increased risk is due to their high level of consanguinity. Other defects are due to different factors related with the low socio-cultural level. However, in black and Arabic people there is a high risk for some congenital defects that is not attributable to those genetic or socio-cultural factors studied.

**Conclusions:** The results of the present study permit the estimation of the impact of congenital defects in these groups that have low socio-cultural level, as well as the need for health care. This is of great usefulness in establishing the necessary actions to provide proper assistance to prevent congenital defects in these populations.

---

## Introducción

La frecuencia de diferentes defectos congénitos varía de unas poblaciones a otras y de unos grupos étnicos a otros<sup>(1-5)</sup>. Las diferencias genéticas entre esos grupos de población son responsables, en gran parte, de las distintas cifras de prevalencia<sup>(2)</sup>. En esto influyen ciertas costumbres socioculturales, como las que promueven el matrimonio entre los miembros de la misma comunidad, lo que aumenta la endogamia y la consanguinidad, y conlleva el consiguiente incremento de genes recesivos comunes que van a aumentar la morbimortalidad infantil en esos colectivos<sup>(6-9)</sup>. Por tanto, este comportamiento endogámico termina aumentando las diferencias genéticas entre los distintos grupos étnicos, por variar la frecuencia de los genes en cada grupo. Sin embargo, no todas las diferencias entre los grupos étnicos son genéticas. En ciertos lugares, algunos grupos étnicos se encuentran formando parte de grupos poblacionales que se pueden considerar socialmente marginados, por lo que ciertos defectos congénitos más prevalentes en esos grupos, podrían estar relacionados con algún aspecto producido por la propia marginalidad.

En España, el grupo étnico más importante por su frecuen-

---

ECEMC y Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

*Correspondencia:* Profesora. Dra. M.L. Martínez-Frías. ECCEM. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. 28040 Madrid.

*Recibido:* Octubre 1997

*Aceptado:* Febrero 1998

cia es el de los gitanos. Sobre datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), se ha estimado que el 1,56% de los nacimientos hospitalarios son gitanos<sup>(10)</sup>. Sin embargo, en los últimos tiempos se viene produciendo una importante inmigración, lo que está dando lugar a la aparición de un creciente número de individuos pertenecientes a diversos grupos étnicos. Estos, aparte de mantenerse como subgrupos de población con tendencia a formar parejas entre ellos, mantienen una importante carga de marginalidad social.

Se presenta un estudio sobre el riesgo que para ciertos defectos congénitos presentan los siguientes cuatro grupos étnicos: gitanos, negros, orientales y árabes. Se pretende determinar si en esos grupos existe más riesgo para algunos defectos congénitos, y si esos riesgos son debidos a las características genéticas del grupo o podrían estar relacionados con ciertas condiciones de marginalidad social.

## Material y métodos

Se han analizado los datos del ECEMC, que es un programa de investigación clínico-epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos<sup>(11-13)</sup>. El ECEMC está basado en un sistema de registro de niños recién nacidos, de base hospitalaria y recogida de la información en tipo caso-control. Esto significa que por cada niño malformado que nace en cualquiera de los hospitales colaboradores, se selecciona un control que es el siguiente nacimiento del mismo sexo que el malformado, que ocurre en el mismo hospital, siempre que no presente malformaciones. Todos los niños nacidos en 75 hospitales distribuidos por todas las Comunidades Autónomas, son examinados por pediatras que colaboran con el ECEMC recogiendo la información especificada en unos protocolos propios, que son comunes para todos, y siguiendo una estricta metodología. Los recién nacidos son examinados durante los tres primeros días de vida y se seleccionan como casos aquéllos que presenten algún defecto mayor o menor detectado durante este período mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración de los recién nacidos. Para cada caso y su control se recogen los mismos datos. Los pediatras, o bien los ginecólogos que también participan en el estudio, entrevistan a las madres de los casos y controles durante el período de hospitalización postparto, para obtener la información que contemplan los protocolos del ECEMC. Esta incluye datos sobre la historia obstétrica y familiar, exposiciones durante el embarazo, incluyendo una pregunta sobre el componente étnico de cada uno de los cuatro abuelos del niño, etc., hasta completar un total de más de 300 datos por cada niño. La información se complementa con el cómputo mensual de los nacimientos ocurridos en el hospital distribuidos por sexo.

El presente estudio abarca el período comprendido entre abril de 1976 y junio de 1996, y corresponde a un total de 1.333.879 recién nacidos vivos consecutivos, de los que 24.696 presentaron defectos congénitos. La información se recogió, tanto para los niños malformados, como para otros tantos controles. Si uno, al menos, de los abuelos era gitano, negro, oriental, o árabe, se consideró al caso o control, como perteneciente al grupo étnico de ese abuelo.

Tabla I Tamaño muestral de cada uno de los grupos étnicos estudiados

Grupos de población estudiados	Niños malformados	Niños controles (niños no malformados)
Gitanos	490	372
Negros	89	47
Orientales	20	11
Arabes	32	20
Otros grupos	60	54
Blancos	20.735	20.679
Con etnia no especificada	3.199	2.910
Total	24.696	24.131

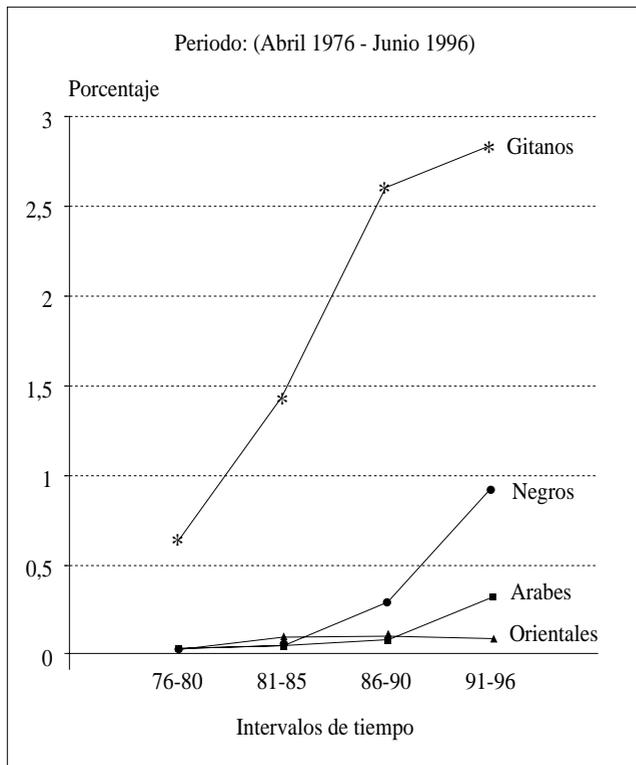
co de ese abuelo.

Se han seleccionado para su estudio un grupo de defectos congénitos en base a la alta morbimortalidad que suponen, a su frecuencia, o porque requieren intervención quirúrgica temprana. Estos son: defectos del tubo neural, microcefalia, hidrocefalia, anomalías de ojos, atresia de coanas, microtia, labio leporino ± paladar hendido, atresia de esófago, defectos cardiovasculares, hernia diafragmática, gastrosquisis, onfalocoele, todas las anomalías renales y urinarias, agenesia renal, hipospadias, otros defectos de genitales excluyendo hipospadias, atresia de ano, reducción de extremidades, polidactilia preaxial y polidactilia postaxial.

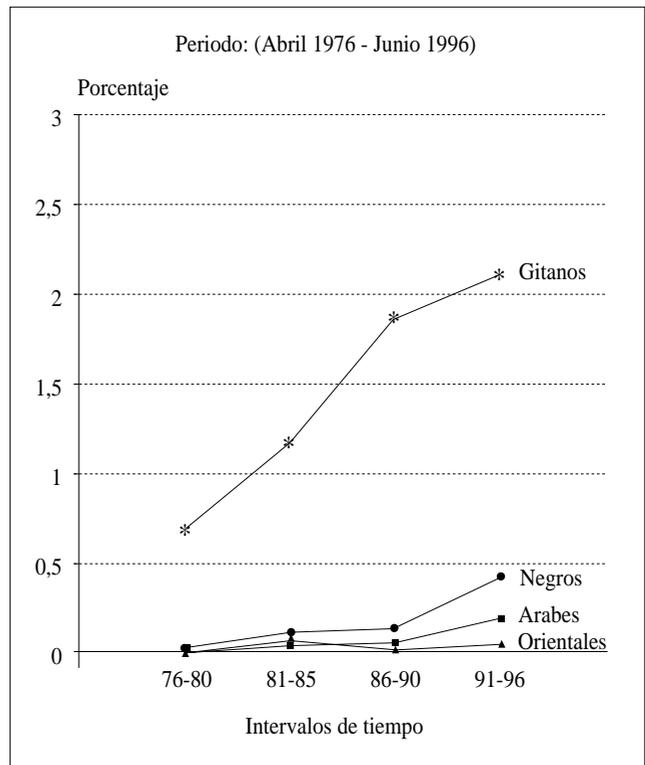
Las técnicas estadísticas utilizadas han sido: para la comparación de las distribuciones de frecuencia por grupos étnicos, realizamos una chi-cuadrado con K-1 grados de libertad. Para la comparación de medias utilizamos el test de la t de Student. Como el diseño del programa es de tipo caso-control, podemos analizar el riesgo para la aparición de defectos congénitos en cada grupo étnico. Para ello, y con objeto de controlar el efecto que pudieran tener ciertas variables como: la edad materna, el nivel cultural (medido por el nivel de escolaridad), la ingesta de alcohol, el consumo de drogas, el tabaco, la ingesta de medicamentos y de vitaminas/minerales (porque indican un mejor control médico de la gestación), y enfermedades agudas, utilizamos diferentes modelos de regresión logística. Estos nos darán los valores del riesgo (OR), con sus límites de confianza al 95%, controlando el efecto de todas las variables incluidas en el modelo de regresión logística. Se han considerado como estadísticamente significativos, aquellos valores de los tests que implican valores de p iguales o inferiores a 0,05.

## Resultados

En la tabla I mostramos la distribución de los 24.696 casos (niños malformados) y de los 24.131 controles (niños sanos), por los grupos étnicos identificados en nuestros datos. Como es lógico, el grupo más numeroso es el de gitanos, seguido por el de negros. En la figura 1 mostramos la distribución del porcentaje de niños de los distintos grupos étnicos sobre el total



**Figura 1.** Madres de niños malformados: porcentaje de madres de las distintas etnias por años. Período: abril 1976-junio 1996.



**Figura 2.** Madres de niños sanos (controles): porcentaje de madres de las distintas etnias por años. Período: abril 1976-junio 1996.

de niños malformados en cuatro períodos de tiempo. La misma distribución se presenta en la figura 2 para los niños controles (sanos). La verticalidad de las líneas de ambas figuras nos da idea de la intensidad del crecimiento. Como se observa claramente en las dos figuras, en casi todos los grupos étnicos se está produciendo un incremento en el tiempo de nacimientos de niños de esos grupos. Este incremento es particularmente llamativo en los gitanos, seguido más de lejos por los negros y árabes, siendo relativamente estable en los orientales. Sin embargo, mientras que el incremento de nacimientos de niños negros y árabes, y en menor medida orientales, podría ser indicativo de un incremento en la población inmigrante de estos grupos, el aumento de los nacimientos de gitanos lo más probable es que represente un mayor número de mujeres gitanas que van a parir a los hospitales en los últimos años, y no un incremento en el tiempo de la población gitana.

La tabla II presenta los resultados que fueron estadísticamente significativos en el cálculo de los riesgos (OR) globales (sin controlar ninguna variable) que tienen los distintos grupos étnicos, para cada uno de los defectos congénitos estudiados, en comparación con el grupo de padres blancos. Así, podemos observar que de los 20 defectos estudiados, para nueve (atresia de ano, gastrosquisis, defectos cardiovasculares, defectos de genitales excluyendo el hipospadias, fisuras orales, microcefalia, hidrocefalia, anomalías de ojos, y microtia), los gitanos tienen

más riesgo que los blancos. Los negros tienen más riesgo para atresia de esófago, defectos cardiovasculares y polidactilia postaxial. Los orientales para reducción de extremidades, agenesia renal y polidactilia preaxial. Y los árabes para defectos cardiovasculares, agenesia renal y onfalocelo. Estos resultados no implican necesariamente que el componente étnico sea el responsable del riesgo, sino que podrían existir otros aspectos relacionados con la situación sociosanitaria de estos grupos que fueran los responsables de esos incrementos del riesgo. Para poder valorar esto, en la tabla III mostramos los porcentajes con que se observan diversas características en cada uno de los grupos estudiados, incluyendo para la comparación el grupo de madres blancas. De esta forma podemos observar que las diferencias entre los grupos son estadísticamente muy significativas en todas las variables analizadas menos en la frecuencia de metrorragia.

Con objeto de determinar la relación de los defectos congénitos con el componente genético de cada grupo étnico, en uno de los modelos de regresión logística controlamos sólo la consanguinidad y la presencia de parientes de primer grado con defectos congénitos (variables que nos hablan de influencia de factores genéticos), y sólo desapareció el riesgo observado en gitanos para microcefalia, hidrocefalia, anomalías de ojos y microtia. Por consiguiente, podemos considerar que los gitanos tienen más riesgo para estos defectos congénitos debido a la con-

Tabla II Valores del riesgo (OR) global para los defectos congénitos estudiados en cada grupo étnico, que fueron estadísticamente significativos. Entre paréntesis se ofrecen los límites de confianza del valor del riesgo

Defectos congénitos estudiados	Gitanos	Negros	Orientales	Arabes
Atresia de esófago	—	OR = 4,09 (0,99-16,95) p = 0,052	—	—
Atresia de ano	OR = 3,81 (2,24-6,49) p = 0,0000	—	—	—
Gastrosquisis	OR = 4,05 (1,25-13,14) p = 0,02	—	—	—
Reducción de extremidades	—	—	OR = 7,62 (2,12-27,37) p = 0,002	—
Cardiovascular	OR = 2,09 (1,56-2,80) p = 0,0000	OR = 4,73 (2,64-8,47) p = 0,0000	—	OR = 3,70 (1,39-9,88) p = 0,009
Genitales menos hipospadias	OR = 2,07 (1,42-3,00) p = 0,0001	—	—	—
Fisuras orales	OR = 1,85 (1,33-2,56) p = 0,0002	—	—	—
Agenesia renal	—	—	OR = 15,35 (1,97-119,77) p = 0,009	OR = 8,44 (1,12-63,38) p = 0,04
Microcefalia	OR = 2,47 (1,30-4,70) p = 0,006	—	—	—
Hidrocefalia	OR = 2,23 (1,36-3,65) p = 0,002	—	—	—
Anomalías de ojos	OR = 1,51 (1,13-2,03) p = 0,005	—	—	—
Onfalocele	—	—	—	OR = 17,30 (4,00-74,84) p = 0,0001
Microtia	OR = 2,32 (1,08-4,98) p = 0,03	—	—	—
Polidactilia preaxial	—	—	OR = 9,25 (1,19-72,00) p = 0,03	—
Polidactilia postaxial	—	OR = 15,99 (9,72-26,31) p = 0,0000	—	—

sanguinidad y consiguiente carga genética. Para el resto de los grupos étnicos se mantuvieron los mismos resultados. Posteriormente introdujimos en los modelos de regresión, tanto variables que se relacionan con aspectos genéticos (consanguinidad y parientes afectados), como las que suponen influencia de factores ambientales (edad materna, escolaridad materna, metrorragia, ingesta de medicamentos, ingesta de vitaminas/minerales, enfermedades agudas, alcohol, y drogas). Los resultados que fueron estadísticamente significativos se muestran en la tabla IV. Como podemos observar, al controlar el potencial efecto de todas las variables antes mencionadas, ninguno de los 20 defectos congénitos estudiados mostró más riesgo en los gitanos y en los orientales. Por el contrario, se identificó un alto riesgo para atresia de esófago y polidactilia postaxial en negros (en el límite de significación), y se mantuvo el riesgo para agenesia renal en los árabes en los que al controlar todas las variables se detectó también un alto riesgo para microcefalia, hernia diafragmática y onfalocele.

## Discusión

Hoy sabemos que factores tales como alteraciones y carencias nutricionales, mayor frecuencia de infecciones, incremento de la tasa de matrimonios y uniones consanguíneas, menor cuidado de la gestación, mayor proporción de ingestas de drogas y alcohol, etc., se relacionan con la producción de defectos congénitos.

Por otra parte, hemos podido constatar en nuestros datos (Tabla III), que en grupos de población que podemos considerar socialmente marginados, se produce la concurrencia de la mayoría de esos factores. Por consiguiente, podemos suponer que debe existir una clara relación entre la marginalidad y un incremento del riesgo para el nacimiento de niños con ciertos defectos congénitos. Sin embargo, aparte de los estudios sobre gitanos realizados en nuestra población<sup>(10)</sup>, que conozcamos, el efecto de estos factores no se ha analizado ni cuantificado en el resto de las poblaciones marginadas de nuestro entorno.

En este trabajo, hemos podido constatar que, en efecto, los grupos étnicos estudiados tienen más riesgo para ciertos defectos congénitos (Tabla II). Para la mayoría de esos defectos, la razón del incremento del riesgo se debe a factores posiblemente relacionados con la marginalidad y con ciertos comportamientos socioculturales, como las uniones consanguíneas.

En gitanos se observa un incremento del riesgo para microcefalia, anomalías de ojos y microtia (Tabla II), que es atribuible a la alta frecuencia de uniones consanguíneas, lo que aumenta la probabilidad de que los padres compartan los mismos genes recesivos. Por ello, cuando realizamos el análisis controlando el efecto de la consanguinidad, desaparece el incremento del riesgo para esos defectos. Por otra parte, excluyendo la gastrosquisis, para el resto de los defectos que se asociaron a gitanos (atresia de ano, defectos cardiovasculares, defectos de genitales excluyendo el hipospadias, fisuras orales e hidrocefalia), el incremento del riesgo observado entre los gitanos es esencialmente debido a alguna de las variables que hemos

Tabla III Porcentaje de diversas características en las madres de niños malformados por grupo étnico

Variables	Gitanos	Negros	Orientales	Arabes	Blancos	p =
Enf. agudas madre	53,2	60,2	30	68,8	51,2	0,03*
Toxoplasmosis	0,21	3,6	—	—	0,4	0,0006*
Enf. crónicas madre	14	17,3	—	16,3	11,1	0,03*
Consanguinidad	38,2	35,6	5	15,6	2,1	0,0000*
Parientes malformados	17,6	29,9	21,1	10,3	11,3	0,0000*
Embarazo planeado	51,1	60,9	77,8	48	68,2	0,0000*
Metrorragia	14,6	8,4	22,2	12,5	14,3	0,50
Ingesta medicamentos	75,8	94,1	83,3	90,6	89,9	0,0000*
Ingesta vitam./mineral.	46,0	74,7	65	60,6	74,5	0,0000*
Ingesta de alcohol	15,0	7,3	16,7	3,1	19,0	0,002*
Consumo de drogas	5,5	4,4	—	7,1	1,1	0,0000*
Media edad materna	24,9	24,8	27,2	26,9	28,2	<0,01*

\*Estadísticamente significativo

controlado, y que se pueden considerar relacionadas con factores ambientales íntimamente ligados con la marginalidad. Estas variables son: infecciones maternas, poca asistencia médica durante el embarazo, ingesta de drogas, poca ingesta de vitaminas/minerales, etc. Por último, el incremento del riesgo observado para la gastrosquisis se debe, sin duda, a la edad materna. Es conocida la estrecha relación de este defecto con edades maternas muy jóvenes<sup>(14,15)</sup>. Por ello existe más riesgo en las madres gitanas, ya que su edad media es significativamente inferior a la de las madres blancas (Tabla III). Así, al controlar el efecto de la edad materna en el análisis de regresión logística, desaparece el incremento del riesgo para este defecto congénito. Dicho de otra forma, las madres gitanas tienen más niños con gastrosquisis que las blancas, porque son muy jóvenes, y no por el hecho de ser gitanas o ser una población marginada.

El riesgo para reducción de extremidades, agenesia renal y polidactilia preaxial observado en los orientales, también debía producirse en función a alguna de las variables incluidas en la regresión, ya que desaparece tras este análisis. Por el contrario, tras la regresión logística en negros se identifica un incremento del riesgo para atresia de esófago y, en el límite de la significación, para polidactilia postaxial. Es ampliamente conocido el incremento del riesgo que para polidactilia postaxial tienen los negros<sup>(16)</sup>. Sin embargo, no podemos saber si el riesgo para atresia de esófago es también inherente a este grupo étnico. Lo mismo ocurre para el grupo de árabes, en el que tras el análisis de regresión logística controlando las variables antes mencionadas (Tabla IV), se obtiene un incremento del riesgo para microcefalia y hernia diafragmática, y se mantienen el de onfalocele y agenesia renal que se identificó en el cálculo global del riesgo (Tabla II). Según estos resultados, el incremento del riesgo para esos defectos congénitos en los grupos de negros y árabes, no es debido a la consanguinidad, ni a ninguna de las variables incluidas en el modelo de regresión logística. Por consiguiente, esos defectos congénitos podrían estar relacionados bien

Tabla IV Resultados de los riesgos (OR) estadísticamente significativos tras el análisis de regresión logística (controlando las variables: consanguinidad, edad materna, escolaridad materna, parientes de primer grado con defectos congénitos, metrorragia, medicamentos, vitaminas/minerales, drogas y alcohol)

Defectos congénitos estudiados	Gitanos	Negros	Orientales	Arabes
Microcefalia	—	—	—	OR = 20,90 (2,29-191,1) p = 0,007
Atresia de esófago	—	OR = 8,57 (1,01-72,62) p = 0,05	—	—
Hernia diafragmática	—	—	—	OR = 13,35 (1,40-127,2) p = 0,02
Onfalocele	—	—	—	OR = 64,25 (10,5-394,5) p = 0,0000
Agenesia renal	—	—	—	OR = 33,96 (3,47-332,4) p = 0,003
Polidactilia postaxial	—	OR = 3,86 (0,92-16,16) p = 0,06	—	—

con características étnicas, o bien con algún factor ambiental más frecuente en esos grupos debido a sus costumbres socio-culturales, o a alguna condición relacionada con la marginalidad que no ha sido considerada en este estudio.

Los resultados obtenidos sobre la relación entre ciertos defectos congénitos y los distintos grupos étnicos, nos proporcionan una valiosa información que permite delimitar ciertas características de estos grupos y sus necesidades, en parte motivadas por la marginalidad, y en parte derivadas del impacto que en cada uno tienen los defectos congénitos, tanto los debidos al componente genético de cada grupo, como los producidos por el efecto de los factores ambientales ligados a la marginalidad que se han estudiado. La importancia de un estudio como el que nos ocupa es clara, porque permite estimar las necesidades asistenciales derivadas de los afectados en estos grupos étnicos.

## Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento a todos los colaboradores del ECEMC. Este trabajo se ha realizado concertado con el Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía.

## Bibliografía

- 1 ICBDMs. Congenital malformations worldwide. A report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Amsterdam: Elsevier, 1991.
- 2 Leck I, Lancashire RJ. Birth prevalence of malformations in members of different ethnic groups and in the offspring of matings between them, in Birmingham, England. *J Epidemiol Community Health* 1995; **49**:171-179.
- 3 Cragan JD, Martin ML, Moore CA, Khoury MJ. Descriptive epidemiology of small intestinal atresia, Atlanta, Georgia. *Teratology* 1993; **48**:441-445.
- 4 Stoltenberg C, Magnus P, Lie RT, Daltveit AK, Irgens LM. Birth defects and parental consanguinity in Norway. *Am J Epidemiol* 1997; **145**:439-448.
- 5 Coddington DA, Hisnanick JJ. Midline congenital anomalies: the estimated occurrence among American Indian and Alaska Native infants. *Clin Genet* 1996; **50**:74-77.
- 6 Jaber L, Merlob P, Bu X, Rotter JI, Shohat M. Marked parental consanguinity as a cause for increased major malformations in al Israeli Arab community. *Am J Med Genet* 1992; **44**:1-6.
- 7 Wahab A, Ahmad M. Biosocial perspective of consanguineous marriages in rural and urban Swat, Pakistan. *J Biosoc Sci* 1996; **28**:305-313.
- 8 Bunday S, Alam H. A five-year prospective study of the health of children in different ethnic groups, with particular reference to the effect of inbreeding. *Eur J Hum Genet* 1993; **1**:206-219.
- 9 Abdulrazzaq YM, Bener A, Al-Gazali LI, Al-Khayat AI, Micallef R, Gaber T. A study of possible deleterious effects of consanguinity. *Clin Genet* 1997; **51**:167-173.
- 10 Martínez-Frías ML, Bermejo E. Prevalence of congenital anomaly syndromes in a Spanish gypsy population. *J Med Genet* 1992; **29**:483-486.
- 11 Martínez-Frías ML. Developmental field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 1994; **49**:45-51.
- 12 Martínez-Frías ML. Primary developmental field. I: Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 1995; **56**:374-381.
- 13 Martínez-Frías ML, Frías JL. The primary developmental field. III: Clinical and epidemiological study of blastogenetic anomalies and its relationship with different MCA patterns. *Am J Med Genet* 1997; **70**:11-15.
- 14 Martínez-Frías ML, Salvador J, Prieto L, Zaplana J. Epidemiological study of gastroschisis and omphalocele in Spain. *Teratology* 1984; **29**:377-382.
- 15 Haddow JE, Palomaki GE, Holman MS. Young maternal age and smoking during pregnancy as risk factors for gastroschisis. *Teratology*