

Una alianza mundial para la prevención de anomalías del desarrollo

Wladimir Wertelecki, MD & Michael Katz, MD

A World-wide Alliance for Prevention of Development Diseases

SUMMARY: The Alliance for Prevention of Development Diseases was founded in 1994 to promote world-wide cooperation at the private and governmental levels to fight diseases of hereditary origin. Birth defects, broadly defined, are a leading cause of infant mortality and chronic disabilities, in particular, mental retardation.

"Los defectos del desarrollo son manifestaciones de patología prenatal, un área tan vasta y compleja como la patología postnatal, oscurecida por la inaccesibilidad del feto y resistente a métodos tradicionales de investigaciones postnatales..."

Josef Warkany, MD

Este trabajo se refiere a la recientemente constituida Alianza Mundial de Organizaciones para la Prevención de las Anomalías del Desarrollo. Al mismo tiempo, queremos reconocer los logros de los pioneros en el campo de la teratología y de la medicina genética, que promovieron la prevención de los defectos del desarrollo y dejaron una selecta y abundante bibliografía. En particular, el Dr. Josef Warkany, uno de los fundadores de la teratología experimental. En 1957, Warkany sugirió cambiar la meta de la Fundación Nacional para la Parálisis Infantil y concentra sus objetivos en las anomalías del desarrollo en lugar de la poliomielitis, enfermedad que ya se comenzaba a controlar mediante programas de inmunización. Warkany recordaba que "...nuestros planes para la atención médica e investigación fueron redactados en el despacho original de Franklin Delano Roosevelt, mantenido en su forma original por el señor Basil O'Connor, quien era entonces el presidente de la Fundación⁽¹⁾ (Fig.1). En 1960, Warkany y los doctores Clarke Fraser y Jim Wilson planearon la crea-



ción de la Sociedad Americana de Teratología. En 1986, Warkany fue el primero en recibir el premio Basil O'Connor y recordó, en esa oportunidad, que 30 años atrás sus sugerencia de promover el asesoramiento genético encontró una oposición muy firme⁽²⁾. Desde su muerte en 1992, la Sociedad Americana de Teratología organiza en su memoria una conferencia magisterial anualmente (*Warkany Memorial Lecture*).

La Alianza Mundial de Organizaciones para la Prevención de las Anomalías del Desarrollo fue constituida durante una reunión convocada por la *March of Dimes Birth Defects Foundation*, que tuvo lugar en Nueva York del 3 al 5 de abril de 1994. Estuvieron presente representantes

Wladimir Wertelecki, MD
Professor and Chairman
Department of Medical Genetics
University of South Alabama
College of Medicine
Mobile, AL 36688-0002

Michael Katz, MD
Vice Presidente for Research
March of Dimes Birth Defects
Foundation, National Office
1275 Mamaroneck Avenue
White Plains, NY 10605

Correspondencia:

Wladimir Wertelecki, MD
214 Clinical/Cancer Building
University of South Alabama
Mobile, AL 36688-0002

REPRINT



Participants of the World Alliance of Organizations for the Prevention of Birth Defects first meeting held January 16-18, 1995, in the castle 'De Hooze Vuursche' and the City Hall of the Hague. From left to right (seated) are Drs. W. Wertelecki, M. Katz, O. Mutchnick, Mrs. I. Roelefsz, I. Nippert, (standing) V. B. Penchaszadeh, B. J. Botting, Paul Peters, and Y. S. Poortman. (Other participants are not shown.)

de organizaciones que agrupan a trabajadores de la salud, científicos y, lo que es más importante, público en general incluyendo individuos afectados y sus familiares. La nueva entidad fue legalizada 6 meses más tarde y posteriormente el Directorio se reunió el 17 de enero de 1995 en La Haya, Holanda (ver addendum). La Alianza programará su próxima reunión con la 27ma Reunión Anual de la Sociedad Europea de Genética Humana que tendrá lugar en Berlín del 23 al 27 de mayo de 1995. En 1996, la Alianza se reunirá en conjunción con el Congreso Quinquenal de la Sociedad Internacional de Genética y Genética Humana que se desarrollará en Río de Janeiro, Brasil. En 1997 se programará una reunión en Asia, Africa, Australia o Europa Oriental (Ver addendum).

La Alianza define una anomalía del desarrollo como "cualquier anomalía, funcional o estructural, evidente no sólo durante la infancia sino en cualquier momento en la vida del individuo, causada por eventos que preceden al nacimiento, heredados o adquiridos. Esta definición incluye malformaciones estructurales y deficiencias funcionales, como el retardo mental. La Alianza considera que "el impacto de las anomalías del desarrollo trasciende los límites culturales, étnicos, socioeconómicos y políticos. La Alianza está "dedicada a la prevención, cura y atenuación de las anomalías del desarrollo aplicando los conocimientos actuales; reconoce la necesidad de los nuevos conocimientos derivados de vigorosos programas de investigación; persigue disminuir la brecha entre los nuevos descubrimientos científicos y su aplicación práctica en la cura y prevención de estas anomalías; destaca la necesidad de que los trabajadores de la salud tengan un rápido acceso a información actualizada acerca de las causas y de los métodos de prevención; estos métodos deben ser accesibles para todos los segmentos de la población." Además, la Alianza entiende que "la prevención de las anomalías del desarrollo debe ser incluida como parte in-

tegral de todos los sistemas de salud y que se debe permitir a los padres la posibilidad de acceso a toda información que los habilite a tomar las decisiones que consideren apropiadas". Recientemente, la Alianza emitió una proclama que resume los postulados enunciados anteriormente y que aparecen en la Tabla I. Las anomalías del desarrollo constituyen una causa importante de mortalidad infantil y a pesar de los avances científicos, el impacto de este problema en la sociedad no ha disminuido (Tabla II). Nuevas ideas y métodos son necesarios. Además, la prevención de las anomalías del desarrollo depende de una sólida interacción entre las múltiples disciplinas científicas y las políticas de salud, así como de un profundo conocimiento de los hábitos de salud de las diversas poblaciones. En particular, es de fundamental importancia la integración entre la genética, teratología, epidemiología, sistemas de salud y educación pública por lo que ésta es uno de los objetivos de la Alianza. Tradicionalmente, la investigación de las causas (etiología) y de los mecanismos (patogénesis) han sido los procedimientos más utilizados en la investigación médica, incluyendo lo concerniente a la prevención. Ese camino, cuando exitoso, puede resultar en la prevención directa a través de la eliminación de las causas o interrumpiendo la cadena de eventos. Así ocurrieron la eliminación del bocio endémico y del cretinismo a través de la utilización de la sal yodada y del síndrome de rubéola congénita como consecuencia de los planes de vacunación. Los estudios preliminares a los que se someten los nuevos medicamentos y de esa manera evitar efectos indeseables sobre el feto en desarrollo son también victorias de la prevención directa. Estos logros han llevado también al establecimiento de sistemas de información sobre teratógenos. El asesoramiento genético, basado en el pronóstico del riesgo reproductivo, ha sido puesto a disposición de un creciente número de madres potenciales y parejas.

Tabla I. Manifestación de Principios de la "Alianza Mundial de Organizaciones para la Prevención de las Anomalías del Desarrollo, Inc".

La Alianza promoverá:

- Respeto por las personas incapacitadas.
- Protección en contra de las estigmatización y discriminación de aquellos individuos con anomalías congénitas o con riesgo de producir niños con defectos del desarrollo.
- Difusión de la información sobre prevención de las anomalías del desarrollo a individuos en edad reproductiva.
- Prevención primaria como el medio más importante.
- Compromiso de todos los países, a través de políticas de salud pública, a la prevención de defectos congénitos.
- Acceso universal a los servicios de prevención, tratamiento y apoyo psicosocial.
- Asignar una proporción del presupuesto de salud a la prevención de las anomalías del desarrollo.
- Incorporación de la prevención como un componente permanente de los sistemas de salud.
- Participación de profesionales de la salud de diferentes especialidades.
- Colaboración entre los expertos con el propósito de ampliar las posibilidades de investigación y monitoreo.
- Participación de toda parte interesada incluyendo familiares, voluntarios y otros en la causa de la prevención.
- Educación de profesionales y del público en general.
- Comunicación internacional que permita a los distintos países compartir la información disponible.

En circunstancias ideales, esto permitiría efectuar una prevención primaria mediante la modificación del comportamiento reproductivo. Ejemplos de lo anterior abundan. Las mujeres que contemplan futuros embarazos pueden ser aconsejadas sobre el uso de ciertas drogas o medicamentos que aunque lícitos, como los anticonvulsivantes y hormonas masculinizantes, son potencialmente nocivos para el desarrollo fetal. Estas pueden también ser alertadas sobre los efectos adversos del alcohol o drogas ilícitas y de los efectos del cigarrillo y la radiación (3-5). Las mujeres en edad reproductiva y sobre todo aquellas mayores de 35 años de edad, pueden y deben ser informadas y asesoradas acerca del riesgo de tener niños con trisomías cromosómicas. La efectividad del asesoramiento genético para mejorar los sistemas de salud continúa siendo un área de investigación activa.

En contraste con la prevención directa, la prevención indirecta es factible aún antes de entender la etiología y patogénesis. Un ejemplo de lo anterior se puede encontrar en el tratamiento de la tuberculosis y lepra, ya que, antes de entenderse la etiología, la incidencia de estas enfermedades disminuye en sociedades industrializadas como consecuencia de mejores condiciones de vida (6-8). Otro ejemplo de prevención indirecta lo ilustra el uso de aspirina para reducir el riesgo de pre-eclampsia, del retardo del crecimiento intrauterino, de las malformaciones inducidas por la administración de alcohol en ratas y del cáncer de colon en humanos, a pesar de que los mecanismos de acción son desconocidos (9-13).

El desafío que proponen las anomalías del desarrollo está también enfatizado por la alta prevalencia de estos problemas, implicando que "en el universo de los embriones, las malformaciones pueden ser la regla" (14). Muchos estudios han mostrado el impacto masivo de las malformaciones congénitas en el desarrollo de embriones (15-20). Se calcula que 15% de los embarazos reconocidos en humanos terminan en abortos espontáneos y que más del 60% de los conceptos tempranamente abortados tienen anomalías estructurales (14). Igualmente, se

Tabla II. Anomalías del Desarrollo entre las causas de hospitalización de pacientes en edad pediátrica (56-57).

Categoría y no. de hospitalizaciones	Seattle	Caracas
Total	(número de hospitalizaciones) 4115 6161	
Neoplasias	230	---
Cardiopatías congénitas	162	38
Malformaciones génito-urinarias	159	18
Convulsiones	137	12
Parálisis cerebral	99	--
Anemia drepanocítica	23	78
Diabetes juvenil	61	10
Labio/paladar hendido	51	9
Mielomeningocele	44	6
Estenosis pilórica	14	36
Criptorquidismo	10	30
Escoliosis	26	--
Síndrome de Down	25	--
Retardo mental	24	13
Malformaciones de las extremidades	23	5
Fibrosis Quística	23	--
Anomalías del colágeno	19	--
Malformaciones esqueléticas	18	--
Angiomas dérmicos	18	--
Hidrocefalia	18	8
Enfermedad de Hirschsprung	15	5
Anomalías congénitas múltiples	10	14
Hipospadias	10	14
Hemofilia	10	11
Ano imperforado	10	8
Neurofibromatosis	9	--

Hospitalizaciones (%)

Enfermedades Genéticas	4.5 (1)
Enf. Poligénicas	22.1
Alteraciones del desarrollo psicomotor	13.6
Enfermedades familiares	13.0
Más de 20 hospitalizaciones	
Enfermedades Genéticas	13.0
Total	1.2

(1) En Caracas este porcentaje fue del 3.9%

cree que sin abortos espontáneos, la incidencia observada del 2%-3% de recién nacidos malformados aumentaría aproximadamente al 12% (8). Algunos investigadores sugieren que estas pérdidas prenatales no ocurren al azar sino que son la expresión de un proceso de selección natural (14,21-23). Se sospecha que la edad materna avanzada altera o "relaja" este mecanismo selectivo, lo que explicaría el exceso de síndrome de Down entre los hijos de madres maduras independientemente del origen, materno o paterno, de la trisomía (24-25). De acuerdo a algunos estudios, se podría mejorar la eficiencia de la selección prenatal en contra del feto con anomalías del desarrollo (26). Este concepto está incluido

en el significado del término "teratotanasia", sugerido por Warkany para indicar "el proceso de remoción espontánea de fetos malformados a través de la muerte prenatal... este proceso puede ser mejorado en contraste con el proceso de inducción de abortos de fetos defectuosos... favoreciendo la teratotanasia, se reforzarían las condiciones que naturalmente eliminarían a los fetos anormales" (8). Al mismo tiempo, Warkany recalca que "la teratotanasia no debe ser considerada como el método fundamental de prevención... sino que éste debe continuar siendo el evitar o eliminar los factores causales" (6).

Un triunfo reciente de la prevención indirecta se refiere al descubrimiento de que pequeñas cantidades de ácido fólico puede prevenir la mayoría de los defectos del tubo neural (declaración del Centro de Control de Enfermedades y Prevención, *Birth Defects and Genetic Disease Branch*, Atlanta, Georgia, agosto de 1993). Con posterioridad a las comunicaciones iniciales que sugerían que el uso de vitaminas prenatales prevenían los defectos del tubo neural, esta acción se confirmó mediante estrictos estudios epidemiológicos (27-32). En agosto de 1993, el Centro para Control y Prevención de las Enfermedades declaró que el consumo diario de 0.4 mg de ácido fólico por parte de las mujeres en edad reproductiva, puede prevenir del 50% al 70% de todos los defectos del tubo neural. Además, otros investigadores ampliaron este concepto sugiriendo que la suplementación

multivitamínica (incluyendo 0.8 mg de ácido fólico) podría disminuir la prevalencia de otras anomalías congénitas (33).

Otras formas de prevención incluyen la detección prenatal de los errores metabólicos que conducen a la intervención temprana "in utero" y/o tratamiento precoz del recién nacido. Estrategias de intervención temprana en niños con retardo mental u otras minusvalías pueden resultar efectivas para disminuir o mitigar sus consecuencias (34-40).

Los Programas de Prevención son facilitados por la inversión en el área de acopio de datos y en la comunicación de los resultados. Desde la tragedia que ocurrió como consecuencia del uso de talidomida, se han desarrollado programas de monitoreo de las anomalías congénitas en varios países (41). El propósito de este monitoreo es detectar precozmente la posible existencia de nuevos teratógenos o mutágenos introducidos al medio ambiente (42-44). Sin embargo, datos sobre facetas menos directas son también necesarios, en particular aquellos que permiten entender factores complejos como los que atañen a la temática del retraso mental, como se ilustra en la Tabla III (45).

Estrategias y políticas para la prevención de las anomalías del desarrollo han sido formuladas en el pasado (45-55). La magnitud del desafío justifica una Alianza Mundial de Organizaciones para la Prevención de las Anomalías del Desarrollo.

Tabla III. Tabulación de resultados de programas de Prevención del Retardo Mental. Selección de algunos de 43 indicadores establecidos (45).

- Utilización de las agencias de Planeamiento Familiar
- Servicios de Asesoramiento Genético
- Detección de portadores (*carriers*) genéticos
- Diagnóstico Prenatal en programas públicos de salud
- Control prenatal apropiado
- Determinación de Alfa-Feto Proteína en suero materno
- Amniocentesis en mujeres mayores de 35 años de edad
- Índices de natalidad y fertilidad en adolescentes
- Índices de nacimientos en madres solteras
- Consumo de bebidas alcohólicas/Tratamiento del alcoholismo
- Confiabilidad de los certificados de nacimiento
- Registro de las Anomalías del Desarrollo
- Monitoreo neonatal de enfermedades metabólicas
- Seguimiento de neonatos de alto riesgo
- Índices de Mortalidad Infantil y Neonatal
- Programas de intervención temprana
- Porcentaje de población inmunizada
- Servicios de Apoyo Familiar
- Programas de Educación para trabajadores de la salud
- Clases sobre temas de Vida en Familia en las escuelas
- Educación del público en general

ADDENDUM

El Comité Ejecutivo de la Alianza está constituido por: Beverley Botting, Andrew Czeizel, Michael Katz, Pierpaolo Mastrolacovo, Osvaldo Mutchinick, Irmgard Nippert, Victor Penchaszadeh, Ysbrand Poortman, Wladimir Wertelecki. La Alianza está dirigida por los Doctores Michael Katz (presidente), Ysbrand Poortman (vicepresidente) y Wladimir Wertelecki (secretario-tesorero). La Alianza Mundial de Organizaciones para la Prevención de las Anomalías del Desarrollo invita a organizaciones e individuos interesados a aunar esfuerzos participando como miembros. Por favor enviar toda comunicación a:

Dr. Michael Katz
President of the Alliance at the
March of Dimes Birth Defects Foundation
National Office
1275 Mamaroneck Avenue
White Plains, NY 10605, USA
Tel: 914-997-4555; Fax: 914-997-4560
o
Dr. Wladimir Wertelecki
Professor and Chairman
Department of Medical Genetics
University of South Alabama Medical Center
307 University Blvd, Rm. 214 CC/CB
Mobile, AL 36688-0002
Tel: 334-460-7500; Fax: 334-460-7684

Referencias

1. Wertelecki W: Of dreaming on solid grounds and silent triumphs of one man: A story about Josef Warkany. *Am J Med Genet* 33:522-536, 1989.
2. Warkany J: Acceptance of the clinical genetics award from the March of Dimes. *Am J Med Genet* 25:685-686, 1986.
3. Eléfant M, Boyer M, Boyer P, Galliot B, Roux C: Teratogenic agent information centre: Fifteen years of counseling and pregnancy follow-up. *Teratology* 46:35-44, 1992.
4. Koren G: A quality assurance program for teratogen information services. *Reprod Toxicol* 6:293-295, 1992.
5. Ludowese CJ, Marini T, Laxova R, Pauli RM: Evaluation of the effectiveness of a teratogen information service: A survey of patient and professional satisfaction. *Teratology* 48:233-245, 1993.
6. Warkany J: Terathanasia. *Teratology* 17:187-192, 1978.
7. Warkany J: Prevention of congenital malformations. *Contr Epidem Biostatist* 1:190-197, 1979.
8. Warkany J: Prevention of congenital malformations. *Teratology* 23:175-189, 1981.
9. Bremer HA, Wallenburg HCS: Aspirin in pregnancy. *Fetal and Maternal Medicine Review* 4:37-57, 1992.
10. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, Paul RH, Romero R, Witter F, Rosen M, Depp R, National Institute of Child Health Unit, Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Unit: Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *N Engl J Med* 329:1213-1218, 1993.
11. Uzan S, Beauvils M, Breart G, Bazin B, Capitani C, Paris J: Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: Findings of the EPREDA trial. *Lancet* 337:1427-1431, 1991.
12. Randall CL, Anton RF: Aspirin reduces alcohol-induced prenatal mortality and malformations in mice. *Alcoholism* 8:513-515, 1984.
13. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CWJ: Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 325:1593-1596, 1991.
14. Roberts CJ, Lowe CR: Where have all the conceptions gone? *Lancet* 1:498-499, 1975.
15. Hertig A, King N, MacKay J: Spontaneous abortion in wild-caught rhesus monkeys. *Lab Anim Sci* 21:510-519, 1971.
16. Sholtz R, Goldstein H, Wallace NM: Incidence and impact of fetal and perinatal disease. In Brent RL, Harris MI (eds.): "Prevention of Embryonic, Fetal and Perinatal Disease." Bethesda: Dept. Health, Education & Welfare, pp. 1-18, 1976.
17. Shiota K, Uwabe C, Nishimura H: High prevalence of defective human embryos at the early postimplantation period. *Teratology* 35:309-316, 1987.
18. Shiota K, Matsunaga E: A genetic and epidemiologic study of polydactyly in human embryos in Japan. *Jpn J Hum Genet* 23:173-192, 1978.
19. Nishimura H, Uwabe C, Shiota K: Study of human post-implantation conceptuses, normal and abnormal. *Okajimas Folia Anat Jpn* 63:337-358, 1987.
20. Boue JG, Boue A, Lazar P, Gueguen S: Outcome of pregnancies following a spontaneous abortion with chromosomal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 116:806-812, 1973.
21. Takano K, Miller JR: ABO incompatibility as a cause of spontaneous abortion: Evidence from abortuses. *J Med Genet* 9:144-150, 1972.
22. Alberman E, Creasy M, Polani PE: Spontaneous abortion and neural tube defects. *Br Med J* 4:230-231, 1973.
23. Stein Z, Susser M, Warburton D, Wittes J, Kline J: Spontaneous abortion as a screening device: The effect of fetal survival on the incidence of birth defects. *Am J Epidemiol* 102:275-290, 1975.
24. Ayme S, Lippman-Hand A: Maternal-Age Effect in Aneuploidy: Does Altered Embryonic Selection Play a role? *Am J Hum Genet* 34:558-565, 1982.
25. Hook EB: Down syndrome rates and relaxed selection at older maternal ages. *Am J Hum Genet* 35:1307-1313, 1983.
26. Juriloff DM, Fraser FC: Differential mortality of cleft lip embryos in response to maternal treatment with thyroxine. *Teratology* 15:18A-19A, 1977.
27. Smithells RW, Shepard S, Schorach CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, Read AP, Fielding DW: Possible prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Br Med J* 1:339-340, 1980.
28. Smithells RW, Shepard S, Schorach CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, Read AP, Fielding DW: Apparent prevention of neural tube defect by periconceptional vitamin supplementation. *Arch Dis Child* 56:911-918, 1981.
29. Laurence KM, James M, Miller MH, Tennant GB, Campbell H: Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. *Br Med J* 282:1509-1511, 1981.
30. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ: Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 260:3141-3145, 1988.
31. Czeizel AE, Dudás I: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 327:1832-1835, 1992.
32. Milunsky A, Jick A, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, Willett W: Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 262:2847-2852, 1989.
33. Czeizel AE: Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *Br Med J* 306:1645-1648, 1993.
34. Flake AW, Harrison MR, Adzick NS: Intrauterine intervention: Fetal surgery in the nonhuman primate. In Brans YW, Kuehl TJ (eds.): "Nonhuman Primates in Perinatal Research." New York: John Wiley, pp. 245-261, 1988.
35. Ampola MG, Mahoney MJ, Nakamura E, Tanaka K: Prenatal therapy of a patient with vitamin-B12-responsive methylmalonic acidemia. *N Engl J Med* 293:314-317, 1975.
36. Nielsen J, Sorensen K: The importance of early diagnosis of Klinefelter's syndrome. In Bandmann, Breit (eds.): "Klinefelter's Syndrome in Children." Berlin-Heidelberg:

Springer Verlag, pp. 170-187, 1984.

37. Katcher AL, Haber JS: The pediatrician and early intervention for the developmentally disabled or handicapped child. *Pediatr Rev* 12:305-312, 1991.
38. Pang S, Pollack MS, Marshall RN, Immken L: Prenatal treatment for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 322:111-115, 1990.
39. Steinhardt GF, Luisiri A, Goodgold H: The long-term outcome of 15 fetally diagnosed uropathies. *J Mat Fetal Med* 1:277-285, 1992.
40. Adzick NS, Harrison MR: Fetal surgical therapy. *Lancet* 343:897-902, 1994.
41. Khoury MJ, Botto L, Mastroiacovo P, Skjaerven R, Castilla E, Erickson JD: Monitoring for multiple congenital anomalies: An international perspective. *Epidemiol Rev* 16:335-350, 1994.
42. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems: "Congenital Malformations Worldwide." New York: Elsevier Science Publishers Co., Inc., 1991
43. Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, Birth Defects Monitoring Program: "Congenital Malformations Surveillance." Atlanta: U.S. Department of Health & Human Services, 1993.
44. Baumeister AA, Kupstas FD, Woodley-Zanthos P, Klindworth LM: "The New Morbidity: Recommendations for Action and An Updated Guide to State Planning for the Prevention of Mental Retardation and Related Disabilities Associated with Socioeconomic Conditions." Washington, D.C.: U.S. Department of Health & Human Services, 1993.
45. Crocker AC: Data collection for the evaluation of mental retardation prevention activities: The fateful forty-three. *Ment Retard* 30:303-317, 1992.
46. Council R: Genetic counseling and prevention of birth defects. *JAMA* 248:221-224, 1982.
47. Castilla E, Penchaszadeh V, Wertelecki W, et al: Prevention and control of genetic diseases and congenital defects. Report of an advisory group to the Pan American Health Organization, 1984.
48. Glass NJ: Economic aspects of the prevention of Down's syndrome. In Bailey NTJ, Thompson M (eds.): "Systems Aspects of Health Planning." North Holland: Amsterdam, pp. 203-213, 1975.
49. Wertelecki W: A regional genetics program in Alabama with emphasis on education and clinicians: Achievements and experience. In: Fujiki M, Bulyzhenkov V, Bankowski Z (eds.): "Medical Genetics and Society." Proceedings of an International Panel Held in Fukui, Japan, 1990. Amsterdam: Kugler Publications, pp. 21-31, 1991.
50. U.S. Department of Health and Human Services: Prevention. In: "Alcohol and Health: Seventh Special Report to the U.S. Congress." Rockville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, pp. 209-241, 1990.16
51. Pope AM: Preventing secondary conditions. *Ment Retard* 30:347-354, 1992.
52. Ramey CT, Ramey SL: Effective early intervention. *Ment Retard* 30:337-345, 1992.
53. Czeizel AE, Intody Z, Modell B: What proportion of congenital abnormalities can be prevented? *Br Med J* 306:499-503, 1993.
54. Zellweger H: New tasks: Prevention of handicap. Presidential address to the American Academy for Cerebral Palsy, 1975, *Dev Med Child Neurol* 18:3-10, 1976.
55. President's Committee on Mental Retardation: Mental Retardation: Past and present. pp. 214-244, 1977.
56. Hall JG, Powers EK, McIlvaine RT, Ean VH: The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital. *Am J Med Genet* 1:417-436, 1978.
57. Penchaszadeh VB: Frequency and characteristics of birth defects admissions to a pediatric hospital in Venezuela. *Am J Med Genet* 3:359-369, 1979.

Versions of this paper have appeared or are in press in Chinese, English, Spanish, Russian and Ukrainian (Taiwan Ped. Soc. J.; Jpn. J. Hum. Genet. 40:295, 1995; *Medico Interamericano* 5:185, 1995; Ruskyj Vestnyk Perinatologia Pediatrii; Journal of Ukrainian Medical Association 42:137, 1996).