

Valor predictivo del síndrome metabólico en la gestación para el desarrollo de diabetes mellitus y factores de riesgo vascular en la madre y el hijo, a corto plazo tras el parto (gestaMET)

Isabel Fernández Fernández^a y Beatriz Pascual de la Pisa^b, por los investigadores del proyecto gestaMET*

Objetivos. Evaluar la presencia de diabetes mellitus (DM) o alteraciones en el metabolismo de la glucosa, la presencia de obesidad y los factores de riesgo vascular a corto plazo tras el parto en mujeres con síndrome metabólico gestacional (SMG). Evaluar la incidencia de obesidad, dislipidemia, alteraciones en las cifras de glucemia, presión arterial (PA) o lípidos, a corto plazo tras el parto, en los hijos de mujeres con SMG.

Diseño. Estudio de cohortes.

Emplazamiento. En total, 42 centros de atención primaria.

Participantes. Cohorte de estudio (CE): mujeres con SMG y sus hijos. Cohorte control (CC): mujeres sin criterios primarios de SMG y sus hijos. Tamaño muestral: CE: 980 mujeres y CC: 980 mujeres. Muestreo consecutivo.

Mediciones. Madre: antropometría, sobrecarga oral de 75 g, perfil lipídico, insulínemia, PA, hábitos tóxicos, encuesta nutricional y actividad física. Niño: peso, talla, PA, encuesta nutricional, determinaciones de glucemia, insulínemia y perfil lipídico. Padre: antropometría, PA, glucemia, perfil lipídico, insulínemia, hábitos tóxicos, encuesta nutricional y actividad física. Estudiaremos genes relacionados con la resistencia insulínica en todos los sujetos.

Ánalisis estadístico. Comparación de proporciones mediante el test de la χ^2 , diferencias de medias mediante el ANOVA. Evaluación del efecto de la exposición intraútero mediante análisis de regresión logística y de regresión de COX, controlando las potenciales variables de confusión y de interacción.

Discusión. Con este estudio podremos contribuir al conocimiento sobre el momento de inicio de la diabetes y el riesgo vascular, y sobre el momento óptimo de iniciar estrategias de prevención.

Palabras clave: Embarazo. Diabetes gestacional. Diabetes mellitus.

PREDICTIVE VALUE OF METABOLIC SYNDROME IN PREGNANCY FOR THE DEVELOPMENT OF DIABETES MELLITUS AND FACTORS OF SHORT-TERM VASCULAR RISK FOR MOTHER AND CHILD AFTER BIRTH (GESTAMET)

Objectives. To evaluate the presence of diabetes mellitus (DM) or short-term alterations in glucose metabolism, obesity and vascular risk factors after birth in women with pregnancy metabolic syndrome (PMS). To evaluate the incidence of obesity, lipaemia, glucaemia disorder, blood pressure (BP), or lipid figures in the period after birth in children of women with PMS.

Design. Cohort study.

Setting. Forty two primary care centres.

Participants. Study cohort (SC): women with PMS and their children. Control cohort (CC): women without primary criteria of PMS and their children. Sample size: SC, 980 women and CC, also 980. Consecutive sampling.

Measurements. Mother: basic data, 75 g oral overload, lipid profile, insulinaemia, toxic habits, nutrition survey, and physical activity. Child: weight, height, BP, nutrition survey, glucaemia, insulinaemia, and lipid profile. Father: basic data, BP, glucaemia, lipid profile, insulinaemia, toxic habits, nutrition survey, and physical activity. We will study genes related to insulin resistance in all subjects.

Statistical analysis. Comparison of proportions with χ^2 test; ANOVA to measure means. Evaluation of effect of intra-uterine exposure through logistical regression and COX regression, whilst controlling potentially confusing and interactive variables.

Discussion. This study will contribute to locating the moment when diabetes and vascular risk start and to finding the optimum moment for starting prevention strategies.

Key words: Pregnancy. Pregnancy diabetes. Diabetes mellitus.

^aMedicina de Familia. Unidad de Investigación del Distrito Sanitario Aljarafe. Nodo Al Andalus en la redIAPP. Servicio Andaluz de Salud. Camas. Sevilla. España.

^bMedicina de Familia. Unidad de Investigación del Distrito Sanitario Aljarafe. Servicio Andaluz de Salud. Camas. Sevilla. España.

*Grupo de investigadores del proyecto gestaMET: Los investigadores colaboradores del proyecto presentado se encuentran referenciados en el anexo para internet.

Correspondencia:
B. Pascual de la Pisa.
Unidad de Investigación
Distrito Sanitario Aljarafe.
Servicio Andaluz de Salud.
Santa María de Gracia, 54.
41900 Camas. Sevilla. España.
Correo electrónico:
beatriz.pascual.pisa@gmail.com

Manuscrito recibido el 19 de octubre de 2005.

Manuscrito aceptado para su publicación el 24 de octubre de 2005.

Este proyecto ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III (RedIAPP G03/170) y por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía en la convocatoria del año 2004 (resolución del 27 de diciembre) publicado en el BOJA n.º 6 del 11 de enero de 2005.

Introducción

La diabetes gestacional (DG) afecta a un 6-8% de las mujeres embarazadas. Su presencia se ha relacionado con un incremento de la morbilidad fetal, fundamentalmente en relación con la macrosomía. En varios estudios se ha descrito la DG como un factor predictivo de diabetes mellitus (DM) y presencia de factores de riesgo vascular a corto, medio y largo plazo para la mujer tras el parto^{1,2}. Se han publicado cifras de evolución a diabetes desde el 6 al 70%, en función del tiempo transcurrido y los factores de riesgo existentes^{3,4}. También hay estudios que observan que los hijos de madre con DM y/o DG tienen una mayor prevalencia de sobrepeso, obesidad, intolerancia a la glucosa y DM tipo 2 en la adolescencia y vida adulta^{5,6}. Este mayor riesgo en los hijos de mujeres con diabetes se ha asociado tanto con la macrosomía⁷⁻⁹ como con el bajo peso al nacimiento^{10,11}. Posiblemente sobre una base genética, la exposición a un medio metabólico anómalo durante el desarrollo intrauterino esté originando disfunción de la célula beta y/o alteraciones en el desarrollo de hepatocitos y adipocitos, que se puede hacer evidente en la infancia, la adolescencia o la vida adulta^{12,13}. Al igual que encontramos una serie de alteraciones asociadas a la DM (obesidad, dislipidemia, hipertensión, resistencia insulínica, etc.) definidas como síndrome metabólico, podemos encontrar síndrome metabólico gestacional (SMG)¹⁴, cuya presencia proporciona un medio metabólico intrauterino que también puede estar condicionando el desarrollo fetal.

Objetivos

En mujeres diagnosticadas de SMG, evaluar la presencia de DM o alteraciones del metabolismo de la glucosa a corto plazo tras el parto, así como la presencia de obesidad y

factores de riesgo vascular; en sus hijos evaluar la incidencia de sobrepeso/obesidad, dislipidemia, alteraciones en las cifras de presión arterial o glucemia a corto plazo.

Método

Diseño del estudio

Estudio de cohortes. Cohorte de estudio: mujeres con SMG y sus hijos. Cohorte control: mujeres que no cumplen los criterios primarios de SMG y sus hijos. En la tabla 1 se define el SMG.

Emplazamiento

Atención primaria; 42 centros que colaboran con la redIAPP que incluye médicos de familia y/o obstetras, enfermeras, matronas y pediatras (v. anexo 1, disponible en Internet).

Criterios de selección

Los criterios de inclusión y exclusión se reflejan en la tabla 2.

Cálculo del tamaño de la muestra

Considerando datos previos del grupo, en los primeros 2 años del parto es previsible que al menos un 20% de las mujeres con DG presenten un metabolismo a la glucosa alterado, y que un porcentaje similar de sus hijos presenten sobrepeso.

Utilizando la peor situación previsible, con una proporción de casos menor de lo previsible en la cohorte de estudio (0,05), y mayor de lo previsible en la cohorte control (0,02), se obtiene el mayor tamaño muestral que nos permitiría la estimación de riesgos. Considerando un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, para un muestreo 1:1, el tamaño muestral es de 653/653. Considerando las posibles pérdidas en el seguimiento (hasta un 50%) se incrementa hasta 980 sujetos con SMG y 980 sujetos control. Muestreo consecutivo.

Mediciones y seguimiento de los sujetos

Se recogerán los datos en el cuaderno de recogida y en base de datos *on line* compartida por todos los nodos de investigación (fig. 1).

Los procedimientos analíticos serán realizados en los laboratorios de referencia de los centros investigadores. La determinación de marcadores de genes relacionados con la insulinorresistencia se

TABLA 1 Definición de síndrome metabólico gestacional

Criterios	Definición
Primarios	Diabetes gestacional: se realizará el estudio en 2 pasos. Cribado con SOG de 50 g y determinación de glucemia a 1 h. Un valor superior o igual a 140 mg/dl llevará a la realización de una SOG 100 g, con determinaciones de glucemia en plasma venoso basal, 1, 2 y 3 h. Utilizamos los criterios del NDDG-Tercera Conferencia Internacional de diabetes gestacional: dos o más valores \geq basal 105 mg/dl; 1 h 190 mg/dl; 2 h 165 mg/dl; 3 h 145 mg/dl.
	Tolerancia alterada a la glucosa en la gestación: valor a las 2 h de la SOG de 100 g \geq 140 mg/dl, sin llegar a cumplir criterios de diabetes gestacional
Secundarios	Obesidad pregestacional (IMC \geq 27 kg/m ²)
	Hipertrigliceridemia (\geq 150 mg/dl)
	cHDL $<$ 40 mg/dl
	PA \geq 140/90 mmHg

Nota: se confirma el diagnóstico con la presencia de un criterio primario y al menos 2 secundarios.

TABLA 2 Criterios de selección

Criterios de inclusión	Cohorte estudio	Mujeres con criterios de síndrome metabólico gestacional Obtención del consentimiento informado Ausencia de criterios de exclusión
	Cohorte control	Mujeres sin criterios primarios de síndrome metabólico gestacional. Obtención del consentimiento informado Ausencia de criterios de exclusión
Criterios de exclusión	De la madre y sus hijos	Estimación de baja probabilidad de poder realizar seguimiento al menos a 3 años (inmigrantes si se sospecha que su establecimiento en la zona no va a ser permanente, población ambulante, previsión de cambio de domicilio que dificulte el seguimiento, etc.)
	De las mujeres	Presencia de enfermedad que pueda interferir con las determinaciones metabólicas pregestacional (insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, insuficiencia cardíaca, collagenosis, hipertiroidismo, hipotiroidismo no compensado, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, acromegalía, dislipidemia familiar e hipertensión arterial) y/o acortar la esperanza de vida (cáncer) Tratamiento a largo plazo con fármacos con efectos metabólicos: diuréticos, bloqueadores beta, betaadrenérgicos, corticoides
	De los hijos	Presencia de malformación mayor en el recién nacido que pueda interferir con un normal desarrollo (malformación cardíaca, malformación neurológica)

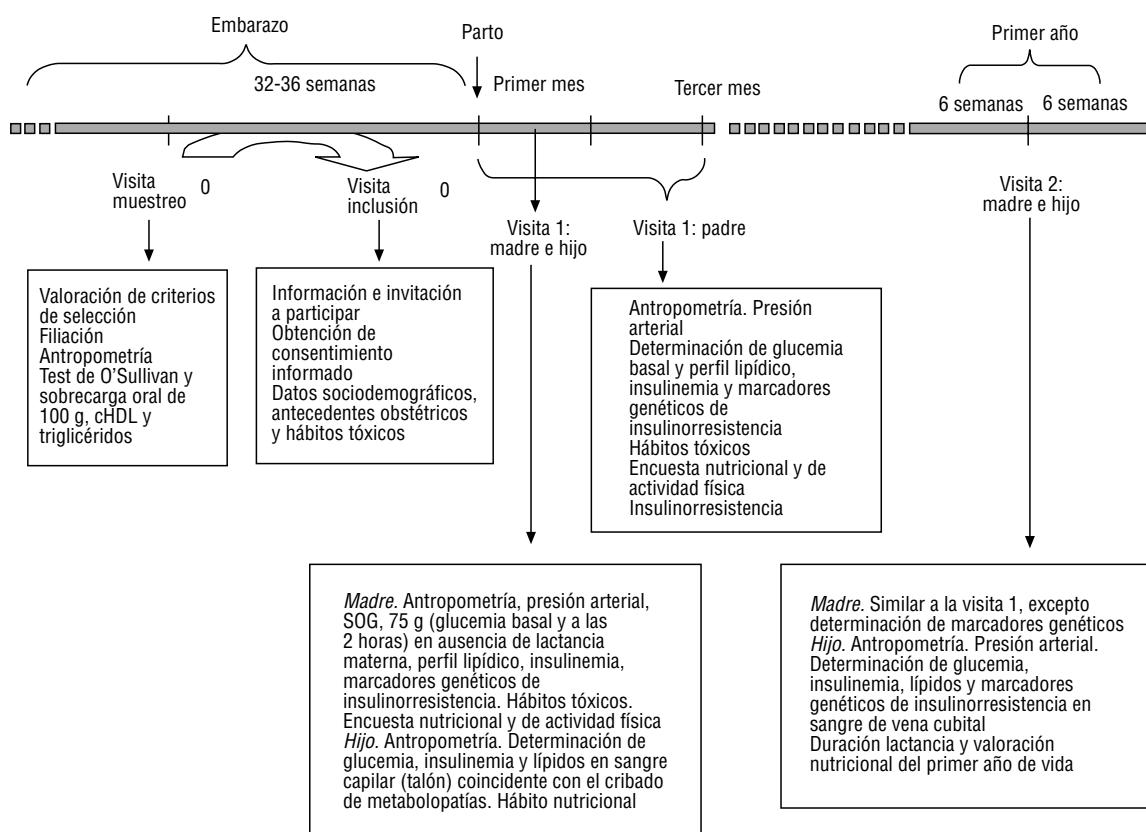


FIGURA 1

Procedimientos y mediciones en las visitas de seguimiento.

centraliza en la Unidad Clínica de Genética y Reproducción del Hospital Virgen del Rocío (Sevilla), dada la vinculación del gestaMET con el proyecto de la red INERGEN financiado por el FIS del Instituto Carlos III (PIO 40336) para la evaluación de los genes de susceptibilidad relacionados con el SMG y el desarrollo a corto plazo tras el parto de DM y factores de riesgo vascular.

Variables de respuesta

Variables principales: en la madre, incidencia de DM, trastornos de las homeostasis de la glucosa y SMG. En el hijo, la presencia de sobrepeso/obesidad, valores de glucemia, presión arterial y lípidos. Variables secundarias: valor predictivo de la glucemia basal, valor de triglicéridos, edad, momento del diagnóstico.

Variables de control: se hará una medición de posibles variables de confusión o de interacción: edad materna, estatus socioeconómico, factores nutricionales (lactancia materna, encuesta nutricional), y factores genéticos.

Analisis estadístico

Comparación de proporciones mediante el test de la χ^2 . Comparación de medias mediante ANOVA. Cálculo de incidencias acumuladas. Para el control del efecto de posibles factores de confusión y de interacción, se usará análisis de modelos de regresión logística y de riesgos proporcionales de Cox.

Aspectos éticos

Consentimiento informado: se proporcionará información verbal y escrita. Se siguen las normas contenidas en la declaración de Helsinki, así como lo estipulado en el título I, artículo 12, del Real Decreto 561/1993 de 16 de abril. Confidencialidad de los datos: sólo los investigadores, becarios y monitores tendrán acceso a los datos de los sujetos participantes.

Discusión

Hasta ahora los resultados disponibles proceden de estudios realizados en experimentación animal, o en mujeres provenientes de poblaciones de elevado riesgo, bien por el origen étnico (indios Pima, etc.), bien por el ámbito de estudio, habitualmente el medio hospitalario, donde se concentran las mujeres con mayores factores de riesgo. En estudios previos se observa que en una población de mujeres con DG seguidas en el ámbito hospitalario¹⁵, en el año siguiente al postparto hay una incidencia elevada de trastornos del metabolismo de la glucosa (25% DM y 33% tolerancia alterada a la glucosa), superior a las cifras encontradas en población procedentes del ámbito de la atención primaria (también observamos una tasa elevada de incidencia –11% DM y 18% tolerancia alterada a la glucosa– a los 5 años, pero inferior a la de las mujeres detectadas en el ámbito hospitalario)¹⁶. Asimismo, los tamaños muestrales han sido por lo general pequeños en la mayor parte de los estudios y no han superado el centenar de mujeres.

Limitaciones

Puede haber dificultades para el seguimiento de las mujeres y sus hijos; para ello se plantea ofrecer la información suficiente sobre el estudio y la facilitación del contacto con

los profesionales incluso en caso de desplazamientos de domicilio. La sobrecarga oral de glucosa no es una prueba bien aceptada por la población, por lo que en las mujeres del grupo control puede ser más difícil su realización. En los casos que la rechacen se les ofertará la posibilidad de determinar únicamente la glucemia basal.

Se utilizan los criterios del NDDG-Tercera Conferencia Internacional de diabetes gestacional, siguiendo las recomendaciones del Grupo Español de Diabetes y Embarazo, ya que existen controversias sobre los cambios propuestos en la Cuarta Conferencia Internacional, asumidos por la Asociación Americana de Diabetes.

Aplicabilidad práctica

Se propone iniciar una línea de investigación, con la valoración del efecto de la exposición a un medio metabólico alterado durante el desarrollo intraútero, en el que se controlen los potenciales factores confusores y de interacción, como la lactancia materna, factores nutricionales posteriores en la infancia o los factores genéticos.

La tasa de incidencia de diabetes en las madres orientará sobre la periodicidad óptima del cribado de diabetes tras el parto, en función del mayor o menor riesgo existente, y sobre la importancia de complementar este cribado con la valoración de factores de riesgo vascular y, en su caso, sobre el momento óptimo de proceder a ello.

Una vez constituidas las cohortes, y tras la evaluación a corto plazo, se pretende continuar el seguimiento a medio (3-5 años) y largo plazo (> 5 años) con el desarrollo de nuevos proyectos.

En el supuesto de que se aprecien diferencias significativas en alguna de las variables de respuesta estudiadas, se dará paso al diseño de estrategias de intervención, bien en el embarazo o tras el parto.

La realización de este estudio en el marco de la red de investigación redIAPP en atención primaria posibilita la mayor accesibilidad a la población general; mejor seguimiento de las cohortes a corto plazo que facilita la menor pérdida de muestra y/o la recaptación. Su carácter multicéntrico y multidisciplinario garantiza la obtención del tamaño muestral. Por otro lado, incluir a población de diferentes zonas geográficas contribuirá a la validez externa dadas las diferentes tasas de mortalidad cardiovascular en las diferentes zonas geográficas españolas.

Bibliografía

1. Pallardo F, Herranz L, García-Ingelmo T, et al. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1053-8.
2. Dalfra MG, Lapolla A, Masin M, et al. Antepartum and early postpartum predictors of type 2 diabetes development in women with gestational diabetes. *Diabetes Med*. 2001;27:675-80.

3. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, et al. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:751-6.
4. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes Care.* 2002;25:1862-8.
5. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, et al. The Northwestern University Diabetes in pregnancy Center. Long-term effects of the intrauterine environment. *Diabetes Care.* 1998;21 Suppl 2:B142-9.
6. Vohr BR, McGarvey ST, Tucker R. Effects of maternal gestational diabetes on offspring adiposity at 4-7 years of age. *Diabetes Care.* 1999;22:1284-91.
7. Stene LC, Magnus P, Lie RT, et al. Joner G and the Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ.* 2001;322:889-92.
8. Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. Effect of diabetes in pregnancy of offspring: follow-up research in the Pima Indians. *J Matern Fetal Med.* 2000;9:83-8.
9. Merzouk H, Madani S, Boualga A, et al. Age-related changes in cholesterol metabolism in macrosomic offspring of rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Lipid Res.* 2001; 42:1152-9.
10. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes.* 2001;50:2279-86.
11. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Birth weight of offspring and insulin resistance in late adulthood: cross sectional survey. *BMJ.* 2002;325:359-63.
12. Fernández Fernández I, Ríos Bonnín C, Rufo Romero A, et al. Síndrome metabólico en la gestación: prevalencia. *Av Diabetología* 2000;16:15(A).
13. Fernández Fernández I, Costa Mestanza CJ, Griera Borrás JL et al. Estudio de la Tolerancia a la Glucosa en los 12 meses postparto de la Diabetes Gestacional. *Med Clin (Barc).* 1992;99:47-51.
14. Cisneros Alcántara S, Machado Cano MJ, Rufo Romero A, et al. Metabolismo alterado de la glucosa tras la diabetes gestacional. *Aten Primaria.* 1999;24 Supl 2:272 (A).

(PARA INTERNET)

**ANEXO
1**

**Relación de investigadores
por centros**

Nodo redIAPP	Responsable equipo local	Centros de salud	Investigadores en sus consultas
AI-Andalus			
PIO31260	Isabel Fernández Fernández	Camas, Candelaria, Torreblanca, Pino Montano A	Ana Rufo Romero, Lucía Morón Morón, M. Ángeles Tarilonte Delgado, M. Ángeles Ortiz Camúñez, Isabel Villafuerte Fernández, José M. Páez Pinto, Beatriz Pascual de la Pisa, Carmen Moguel López, M. Cecilia Ruiz Ferrón, Marta Requena Albiñana, Paloma Porras Martín, Claudia Cabrera Escribano, Carmen Chávez de Diego, José Antonio Ferrer Ordínez, Jerónima Llabrés Sabater, Pablo Iglesias Bonilla, José Lapetra Peralta, Eduardo Mayoral Sánchez, José Manuel Santos Lozano, José Manuel Cabrera Rodríguez, M. Ángeles Mon Carol, Beatriz Bullón Fernández, Virginia Nieto Cervera, Gerardo Grau Fibla, M. Ángeles del Buey López
Cograma			
Granada PIO31100	Emilia Bailón Muñoz	CS Cartuja, CS Salvador Caballero, CS Almanjáyar, CS Chana, CS Huétor Tajar, CS Motril Este, CS San Antonio	Pablo García López, José Andrés López de Hierro, Pilar Cruz Vela, Salvador León Cárdenas Viedma, M. José González Estévez, Fermín Quesada Jiménez, José Luis Martín Manzano, Pilar Concha López, Francisco Padilla Ruiz, Miguel Melguizo Jiménez, Blanca Marcos Ortega, José Luis Montilla Passas, Eduardo Fernández Román, Amparo Ortega del Moral, José Antonio Castro Gómez, Miguel Melguizo Jiménez, Blanca Marcos Ortega, José Luis Montilla Passas, Eduardo Fernández Román, Amparo Ortega del Moral, José Antonio Castro Gómez, José Félix Sastre García, Francisco Revelles Muñoz, Pedro Quispe Mamani, Federico Jiménez Villegas, Rafael Vázquez Molina, M. Dolores Sánchez Mariscal, Carlos Cabrera Rodríguez, Carmen Luna Lora, Maximiliano Ocete Espinosa, Gloria Peña Blanca, Francisco Medina Gómez, Francisca Dorador Atienza, Pilar López Gómez, Francisco Suárez Pinilla

(Continúa en la página siguiente)

**ANEXO
1**
**Relación de investigadores
por centros (continuación)**

Nodo redIAPP	Responsable equipo local	Centros de salud	Investigadores en sus consultas
Cograma			
Málaga PIO30716	Francisca Leiva Fernández	CS Vélez Norte, CS Lagunas, CS Axarquia Oeste, CS Arroyo de la Miel, CS Mollina, CS Ronda Norte, CS Ronda Sur, CS Torre del Mar, CS Torrox, CS Nerja, CS Coin	M. del Carmen Gómez García, Marisa Alcalde Cornide, José Luis Casals Sánchez, Luis Ávila Lachica, Hipólito Antonio Lucena Jiménez, Luis Miguel de la Morena González, Pedro Beigveder Montero, Hipólito Antonio Lucena Jiménez, Luis Miguel de la Morena González, Pedro Beigveder Montero, Inmaculada Roldan Carregalo, Ángel Benítez Moyano, Ana Martínez Maldonado, Sergio Fons Cañizares, Miguel Martínez Galindo, José Carlos Blanco Díaz de la guardia, Francisco Javier Ríos Rodicio, Pilar Cayetana Gutiérrez Serratosa, Antonio García Recuero, Miguel Aguayo Marín, José Juan Morales Luque, Andrés Ruz Montes, Manuel Cevallos Vacas, Amador López García, Eva M. Fernández Cano, Federico Montosa Martín, Antonia Máximo Torres, José Luis Navas Pardo, Juan Carlos Rico Bueno, Ignacio García Navarrete, M. José Merelo Sánchez, Belén Martín Gálvez, Rafael Ángel Maqueda, Fuensanta Lozano Cobos, Antonio cuadra Escalante, M. Isabel Rivas Rodríguez, Alejandro Flores Barranco, Ana Becerra García, José María Santacruz Talledo, Salvador Martín Muñoz
Nuevo			
Málaga PIO31214	Esther Gala Oceja	CS Las Lagunas, CS Fuengirola Oeste, CS San Pedro de Alcántara, CS Carihuela	Cristóbal Ruiz Sánchez, María Rodríguez García, M Victoria Sánchez López, M. José Vargas-Machuca Benítez, María de la O Moreno Pérez, Alicia Lecumberri Ruiz, Antonio Vivas Molina, Mónica Krag Jiménez, Pilar Rodríguez Puga, Francisca Villarin Sevilla, Ana Ines Morales Pacinelli, Antonio Manuel Baez Cabeza, Bernardo Ruiz Cabeza, Concepción Larrubia Ramos, María Moreno Bajo, M. Olga Sanz Espuelas, Rita Ramírez Jiménez, Sergio Reyes Peláez, Virginia Rodríguez Bravo, Josefina Sanpedro Fernández, Victoria Almagro Martín-Lomeña, Guadalupe del Castillo Aguas
Aragonés			
PIO31063	José Carlos Pérez Villarroya	CS Delicias Sur, CS Arrabal, CS Torrero-Este	José Carlos Pérez Villarroya, Carlos Casollar Santaliestra, José Manuel Millaruelo Trillo
Catalunya			
PIO31275	M. Carmen Vila Pablos	CAP Dr. Joan Vilaplana, CAP Girona-Gironell-La Selva	José Cristóbal Buñuel Álvarez, Concepción Morera Jordán
Galicia			
PIO30840	Pilar Gayoso Díz	CS A Cuña-Mariña Mansa, CS Valle Inclán	José Luis López Alvarez, M. José Modroño Freire, M. Jesús Sánchez Cougil, Isabel Galego Riadigos, Raimundo Gulin González, Concepción Martín García, Agapito Dieguez Estévez, Elisa Fernández Fernández, M. del Pilar Martínez Ribas, M. Dolores Bellas Pereira, M. Belén Fernández Fernández
Madrid			
PIO30903	M. Pura Cantero García	CS Linneo, CS San Andrés, CS Valdemoro, CS Aquitania, CS Cerro de Valdemoro	María Pura Concepción Cantero García, Milagros Beamud Lagos, M. Dolores Noceco Paredes, M. Jesús Villar Redondo, Mercedes García Pastor, Ana Domínguez Valle, Lourdes Alonso Ortiz
Nuevo			
Murcia PIO30841	Pedro Pérez López	CS San Antón	Rosario Morales López, Alfonso de Miguel Gómez, José Luis Murcia Legaz, Carmen Pérez-Crespo Gómez, Charo Cobo González, Emilio Ángel Macanas Pérez, Pedro Avellaneda Molina, M. Paz Ortuyo del Moral, Rosa M. García Arsac, Carmen Orihuela Calatayud, José García Denia

(Continúa en la página siguiente)

**ANEXO
1**

**Relación de investigadores
por centros (continuación)**

Nodo redIAPP	Responsable equipo local	Centros de salud	Investigadores en sus consultas
Comunitat Valenciana			
PIO30677	Xavier Albert Ros	CS Algemesí, CS Virgen de la Fuensanta	Carlos Sanchís Doménech, M. José Santesteban Rodrigo, Encarnación Guillén Guillén, Miguel Morena Llorca, Miguel Prosper Sierra, Ricardo García callejas, Alberto Pedro Salazar, José Carlos Alba Marín, Ramona Mínguez Verdejo, Francisco Javier Soriano fauna, Jesús Navas Cutanda, José Bernardo Catalán Macian, Francisca Rivera Casares, M. José Richart Rufino, Ana Gómez Gil, Pedro Polo Martín, Blanca Rovira Peña