

## ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS

E. Bermejo<sup>1</sup>, J. Mendioroz<sup>1</sup>, L. Cuevas<sup>1</sup>, F. López<sup>1</sup>,  
E. Rodríguez-Pinilla<sup>1</sup>, M.L. Martínez-Frías<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC).

Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

<sup>2</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

### Summary

#### Title: Clinical-epidemiological aspects of newborn infants with congenital anomalies

We have used the data gathered by the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) during the period 1980-2002, in order to epidemiologically analyze some clinical aspects of a consecutive series of malformed newborn infants. Among a total of 1,838,654 newborns surveyed, 30,531 (1.66%) presented with congenital anomalies detected at birth. Data were analysed before and after the pass of the law permitting voluntary interruption of gestation (VIG) following the detection of anomalies in the fetus. Malformed infants were distributed by clinical presentation as isolated, multiply malformed or syndromes, according to our own classification system [Martínez-Frías et al, 2002: Rev Dismor Epidemiol V(1):2-8]. The 3 forms of clinical presentation are decreasing along the time, as a result of the impact of prenatal detection of anomalies and further VIG in some cases. We also analyzed 17 defects that were selected because of their relatively high frequency at birth, or due to the high morbidity/mortality that they bear, and because their frequency at birth is also monitored in other countries. Most of them show a high clinical heterogeneity, although some (such as gastroschisis, hypospadias, spina bifida, cleft lip, or diaphragmatic hernia) tend to present in their isolated form, while other (such as anophthalmia/microphthalmia) tend to associate to other anomalies. We also performed the etiologic distribution of infants with congenital anomalies in 3 study periods, and showed the number of cases in which the different types of syndromes were identified, as well as the minimal estimate of their frequency at birth and their gene map location, based on the OMIM database. We emphasize the importance of applying all known primary prevention measures, even more during blastogenesis, at the very early stages of pregnancy.

On the other hand, we also underline the relevance of clinical analysis of malformed infants in order to organize homogeneous groups to which the epidemiological techniques can be applied. In this way, the statistical findings also will be clinically relevant. This is also important for the molecular studies that may give clues on the causes of congenital defects, as epidemiology of Human Genome can contribute to this kind of research, opening big opportunities in this field.

### Introducción

Uno de los aspectos que en el ECEMC se ha considerado siempre entre los más importantes dentro del área de estudio de los defectos congénitos es el **análisis clínico**, como base previa para poder efectuar los estudios epidemiológicos. La premisa de partida es que para llevar a cabo cualquier investigación epidemiológica sobre este tipo de patologías, éstas deben estar claramente definidas desde el punto de vista clínico. Es fundamental establecer grupos de niños con anomalías congénitas que sean clínicamente homogéneos antes de efectuar la investigación epidemiológica, para poder obtener conclusiones bien fundamentadas biológicamente. Por otra parte, en el momento actual, y cada vez de forma más importante, el diagnóstico clínico-genético constituye una parte esencial para la investigación de las bases moleculares de los errores de la morfogénesis.

En la investigación llevada a cabo en el ECEMC se dedica una especial atención a varias cuestiones fundamen-

tales dentro del proceso de análisis clínico de cada niño con defectos:

- Descripción clara y concisa pero suficientemente explícita de los defectos que presenta cada niño, sean mayores, menores o leves.
- Documentación de las descripciones con imágenes.
- Codificación detallada de todos y cada uno de los defectos presentes en cada recién nacido.
- Análisis dismorfológico de los defectos de cada niño para tratar de identificar los distintos errores de la morfogénesis, que también han de ser codificados.
- Análisis de la historia familiar y prenatal, para tratar de identificar causas ambientales del cuadro clínico que presenta cada niño.
- Análisis de todo el conjunto de defectos y características del niño, así como el resultado del estudio citogenético de alta resolución y molecular si procede, con objeto de identificar algún síndrome génico conocido, cromosómico o, incluso, algún nuevo síndrome.

- Si a partir de los análisis anteriores no se ha podido colegir ninguna causa, se consideran malformados de causa desconocida.

Como resultado de todos estos análisis se pretende determinar el diagnóstico etiológico de cada niño en base a los conocimientos actuales. El verdadero sentido de llegar a ese diagnóstico etiológico no radica en la mera acción de poner una "etiqueta" a cada niño, sino que basándose en ese diagnóstico se van a establecer las posibilidades empíricas de evolución y determinar la actitud médica a seguir. Además, con el diagnóstico correcto se podrá elaborar la información que se debe dar a los padres, que ha de incluir el pronóstico y potencial tratamiento del niño, el riesgo de repetición en futuras gestaciones de la misma pareja, posibilidades de detección e intervención precoz, posibles pautas preventivas, el riesgo de transmisión del defecto a la siguiente generación y el riesgo de que los hijos sanos de la pareja puedan transmitir la alteración a su descendencia.

Así pues, el análisis clínico-dismorfológico de cada recién nacido tiene también una gran importancia para el niño afectado y su familia.

El programa del ECEMC, a diferencia de la mayoría de los registros sobre defectos congénitos, desde sus inicios, como hemos indicado, estableció como una parte esencial de su actividad, un detallado análisis clínico-etiológico de cada niño con defectos congénitos. En la actualidad, con el avance que se viene produciendo en las técnicas moleculares y los resultados que se están obteniendo, que afectan también a las bases moleculares de los errores de la morfogénesis humana, la metodología de análisis clínico del ECEMC, supone una gran ventaja, no sólo para entender las relaciones patogénicas entre las diferentes malformaciones presentes en un niño, sino también para la investigación de la relación fenotipo-genotipo de los diferentes tipos de errores de la morfogénesis.

A lo largo de este capítulo vamos a mostrar los resultados globales del análisis clínico que sistemáticamente se lleva a cabo en el ECEMC.

## Material y Métodos

El ECEMC es un programa de investigación clínica y epidemiológica sobre los niños que nacen con defectos congénitos [Martínez-Frías, 2003a]. Se creó en Abril de 1976 y, desde entonces hasta Diciembre de 2002, que es el último año analizado, ha controlado un total de 1.970.884 recién nacidos vivos (**RNV**), de los que 32.294 (1,64%) presentaban defectos congénitos.

Dado que en Enero de 1980 se inició la recogida de datos sobre recién nacidos muertos, desde esa fecha hasta Diciembre de 2002, se controlaron un total de 11.749 recién

nacidos muertos (**RNM**), de los que 594 (5,06%) fueron malformados.

Para poder estudiar los datos sobre el total de recién nacidos, sean éstos nacidos vivos o muertos prenatalmente, hemos considerado los correspondientes al periodo 1980-2002, durante el cual se controlaron un total de 1.838.654 neonatos (RNV+RNM), de los que en 30.531 (1,66%) se detectaron defectos congénitos.

Para varios de los análisis realizados se han distribuido los datos globales en 3 periodos de tiempo: antes de la aprobación en España de la interrupción del embarazo tras la detección prenatal de defectos congénitos (periodo 1980-85), después de dicha aprobación (1986-2001) y el último año analizado (2002). El total de nacimientos controlados en cada periodo es de: 382.390, 1.345.310 y 110.954, respectivamente.

Por lo que se refiere a la metodología de análisis clínico seguida en el ECEMC, ésta se basa en los puntos que han sido detallados en la Introducción. Para la codificación detallada de todos y cada uno de los defectos, se utiliza una versión modificada (con el fin de aumentar su especificidad) de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-8). En una primera fase de clasificación clínica de los niños se definen tres grandes grupos de presentación clínica: Aislados, Polimalformados y Síndromes. En una fase siguiente se trata de reconocer, dentro de esos 3 grandes grupos de presentación clínica, los distintos errores de la morfogénesis, que también son codificados utilizando un sistema propio de codificación creado en el ECEMC [Martínez-Frías y cols., 1991; Martínez-Frías y Urioste, 1994; Martínez-Frías y cols., 2002]. Los subgrupos establecidos son:

- **Aislados:** niños con un único defecto, o si el resto de los defectos presentes en el niño son secundarios a un defecto primario. Dentro de este grupo pueden distinguirse varios tipos:
  - **Aislados en sentido estricto:** niños con un solo defecto. Por ejemplo, un niño que presente exclusivamente ausencia de una mano.
  - **Secuencias malformativas:** el niño presenta un cuadro de múltiples defectos congénitos, y todos son secundarios o derivados de una única *malformación* que dio lugar al resto en forma secuencial. Por tanto, ese niño tiene un único defecto, y debe ser considerado como aislado, aunque secundariamente ese defecto haya dado lugar a otro/s.
  - **Secuencias deformativas:** el recién nacido presenta exclusivamente *deformaciones*, que pueden ser de *causa extrínseca conocida*, de *causa intrínseca*, o de *causa desconocida*.
  - **Secuencias disruptivas:** el niño presenta un cuadro de defectos secundarios a una *disrupción* o destrucción de estructuras que habían tenido un desarrollo

previo normal. Es decir, que sobre un embrión o feto bien desarrollado actúa un determinado factor desencadenando la destrucción de sus tejidos o estructuras.

- **Polimalformados:** niños con múltiples anomalías que no forman parte de un síndrome conocido, ni son producidas secuencialmente a partir de un único defecto primario. Dentro del cuadro clínico de los niños con múltiples defectos congénitos, se pueden distinguir diversas categorías de defectos. Éstas son:

— **Defectos de Zona de Desarrollo (DZD):** en esta categoría se incluye un conjunto de defectos que son derivados de la alteración de una "Zona de Desarrollo". La *zona de desarrollo* se define como una parte autoorganizativa del embrión en la que el desarrollo está espacialmente coordinado, temporalmente sincronizado, y es epimórficamente jerárquico (sus características se definen en el trabajo anterior de este Boletín [Martínez-Frías, 2003b]).

— **Asociaciones de Alta Frecuencia (AAF):** son grupos de defectos que, sin constituir un único defecto politépico, una secuencia o un síndrome, y sin tener por tanto una relación patogénica o causal conocida, tienden a aparecer asociados con una frecuencia mayor de la que cabría esperar por azar.

— **Complejos malformativos:** tradicionalmente conocidos como "Espectros", son cuadros clínicos que en algún momento fueron considerados separadamente y que, seguramente, no representan más que distintos grados o manifestaciones de un error común o similar en la morfogénesis, que afecta a diversas estructuras anatómicas que han mantenido cierta proximidad geográfica durante el desarrollo embrionario. En la actualidad están reconocidos, por ejemplo, el complejo óculo-facio-aurículo-vertebral, o el complejo hipoglosia-hipodactilia.

- **Síndromes:** se define *síndrome* como un conjunto de defectos que generalmente afectan a sistemas distintos, que constituyen cuadros clínicos similares y que se supone que están patogénica y etiológicamente relacionados entre sí. Normalmente los síndromes se clasifican atendiendo a su etiología.

## Resultados

En la Tabla 1 se puede apreciar la distribución de los niños malformados registrados en los 3 periodos estudiados, dependiendo de su tipo de presentación clínica y según los tipos de errores de la morfogénesis que presentan (que han sido definidos en el apartado de Material y Métodos). Aunque los datos de la tabla son auto-explicativos, cabe destacar varios aspectos de la misma:

1. Lo primero que llama la atención al observar la evolución a lo largo del tiempo de las 3 formas principales de presentación clínica es el descenso progresivo de sus frecuencias, tal como se puede apreciar en la Gráfica 1. Dichos descensos son estadísticamente significativos, aunque tienen diferente intensidad. La disminución de la prevalencia es más patente para los defectos aislados. Si tenemos en cuenta que ese descenso es debido al impacto de las IVEs, y que los defectos aislados detectables prenatalmente son más frecuentes, el mayor impacto sobre esta presentación clínica es lógico.
2. Entre los niños con *defectos aislados*, aparte de los casos que presentan los diversos tipos de secuencias, se han detallado los *niños que presentan un único defecto*, especificando aquellos que han sido codificados empleando *sólo un código*, y aquellos en los que han sido precisos *varios códigos* para describir dicho defecto. El hecho destacable sobre estos niños es que al observar la evolución de ambos grupos a lo largo del tiempo, mientras el porcentaje de niños con defectos aislados descritos con un solo código ha ido disminuyendo progresivamente, el porcentaje de casos con defectos aislados para los que se han precisado varios códigos ha ido aumentando ligeramente con el tiempo. La interpretación que damos a este resultado es que se debe a que las descripciones de los defectos son cada vez más detalladas, especialmente debido a los avances logrados en cuanto a las técnicas diagnósticas y al mayor conocimiento y experiencia sobre defectos congénitos en los servicios de Pediatría de nuestros hospitales. Pero también es debido a que muchos de los niños malformados que son objeto de una interrupción voluntaria del embarazo, tienen un solo defecto (por ejemplo la mayoría de los defectos del tubo neural). Estos aspectos se exponen en otro trabajo de este Boletín [Bermejo y cols., 2003].
3. En cuanto al porcentaje total de *niños con defectos aislados*, éste ha ido disminuyendo progresivamente debido tanto a lo expuesto en el punto anterior, como al incremento relativo del porcentaje de niños con múltiples defectos (polimalformados o síndromes), por las mejoras en la posibilidad de identificar otros defectos concomitantes.
4. En el grupo de polimalformados, el porcentaje de *niños con varios defectos menores* ha disminuido a lo largo del tiempo (con respecto al total de niños malformados), lo cual es lógico porque muchos síndromes sólo presentan defectos menores entre sus manifestaciones características, y al estar los casos mejor documentados y con iconografía, es más fácil diagnos-

TABLA 1  
DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE PATRÓN MALFORMATIVO QUE SE DIAGNÓSTICO EN LOS NIÑOS MALFORMADOS REGISTRADOS EN CADA UNO DE LOS PERIODOS DE TIEMPO ESTUDIADOS

Grupos	Periodo 1980 - 1985		Periodo 1986 - 2001		Periodo 2002	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>AISLADOS</b>						
Sólo un defecto-un código .....	5978	1,563	12461	0,926	701	0,632
Un defecto-varios códigos .....	175	0,046	736	0,055	65	0,059
Secuencias deformativas causa desconocida .....	19	0,005	49	0,004	2	0,002
Secuencias deformativas causa extrínseca .....	23	0,006	141	0,010	6	0,005
Secuencias deformativas causa intrínseca .....	0	0,000	6	0,0004	0	0,000
Secuencias malformativas .....	239	0,063	847	0,063	42	0,038
Procesos disruptivos .....	74	0,019	168	0,012	11	0,010
<b>Total Aislados .....</b>	<b>6508</b>	<b>1,702</b>	<b>14408</b>	<b>1,071</b>	<b>827</b>	<b>0,745</b>
<b>POLIMALFORMADOS</b>						
Varios defectos menores .....	251	0,066	465	0,035	18	0,016
Asociaciones de alta frecuencia .....	3	0,001	10	0,001	1	0,001
Complejos malformativos .....	20	0,005	55	0,004	10	0,009
Defectos de zona de desarrollo (DZD).....	255	0,067	1398	0,104	117	0,105
Polimalformados en sentido estricto .....	527	0,138	1741	0,129	103	0,093
<b>Total Polimalformados.....</b>	<b>1056</b>	<b>0,276</b>	<b>3669</b>	<b>0,273</b>	<b>249</b>	<b>0,224</b>
<b>SÍNDROMES</b>						
Embriofetopatías .....	50	0,013	129	0,010	4	0,004
Cromosómicos .....	660	0,173	1943	0,144	111	0,100
Génicos de etiología desconocida .....	41	0,011	153	0,011	9	0,008
Autosómicos dominantes .....	61	0,016	195	0,014	11	0,010
Autosómicos recesivos .....	62	0,016	188	0,014	3	0,003
Ligados al X dominante .....	3	0,001	15	0,001	0	0,000
Ligados al X recesivo .....	4	0,001	4	0,0003	0	0,000
De gen contiguo-microdelección.....	9	0,002	39	0,003	3	0,003
Secuencias repetitivas de ADN.....	1	0,0003	14	0,001	0	0,000
De etiología desconocida .....	33	0,009	66	0,005	3	0,003
<b>Total de Síndromes.....</b>	<b>924</b>	<b>0,242</b>	<b>2746</b>	<b>0,204</b>	<b>144</b>	<b>0,130</b>
<b>TOTAL NIÑOS MALFORMADOS.....</b>	<b>8488</b>	<b>2,220</b>	<b>20823</b>	<b>1,548</b>	<b>1220</b>	<b>1,100</b>
<b>TOTAL RECIÉN NACIDOS .....</b>	<b>382390</b>	<b>100.-</b>	<b>1345310</b>	<b>100.-</b>	<b>110954</b>	<b>100.-</b>

ticar dichos síndromes, por lo que buena parte de estos niños ya aparecen en el grupo de síndromes (parte inferior de la tabla).

- El grupo de *síndromes* más numeroso en los 3 periodos es el de los síndromes cromosómicos, lo cual es lógico, puesto que en ese grupo se incluyen los niños con síndrome de Down. No obstante, hay que tener en cuenta que en el ECEMC se realiza cariotipo de alta resolución (alrededor de 850 bandas) a **todos** los niños con cualquier tipo de defectos, y con diferentes técnicas de FISH cuando es pertinente, lo cual permite detectar un gran número de alteraciones. Además, en el año 2002 se inició el estudio de los telómeros de todos los cromosomas del cariotipo (Multitel-T) en niños malformados con cariotipo de alta resolución normal.

En la Tabla 2 se muestra la distribución por tipo de presentación clínica para una serie de 17 defectos seleccionados. La selección de los mismos se hizo en base a tres criterios: su frecuencia relativamente elevada al nacimiento, la alta morbi-mortalidad que provocan y el hecho de ser también objeto de vigilancia en registros de otros países. El porcentaje en este caso está calculado con respecto al número total de casos con cada defecto. Así, por ejemplo, del total de 719 casos con hidrocefalia registrados en el periodo analizado, 147 (20,4%) presentaban el defecto aislado, en 155 casos (21,6%) el defecto era secundario a otra alteración primaria del desarrollo (espina bífida en la mayoría de ellos), 263 casos (36,6%) eran niños polimalformados en los que no se ha podido reconocer ningún síndrome, y los 154 casos restantes (21,4%) tenían algún síndrome conocido. A

partir de los datos incluidos en la Tabla 2 es posible hacer varias consideraciones:

1. La mayoría de los defectos estudiados presenta una gran *heterogeneidad en cuanto al tipo de presentación clínica*, puesto que se pueden observar tanto en su forma aislada como asociados a otros defectos.
2. Algunos defectos parece que tienen una mayor *tendencia a presentarse aislados*. Es el caso de la gastrosquisis (el 93,5% de los casos son aislados), el hipospadias (90%), la anencefalia (89,1%), la espina bifida (76,9%), el labio leporino con o sin paladar hendido (72,4%), y la hernia diafragmática (67%). Conocer estos datos es muy importante en el campo del diagnóstico prenatal y también en el área de neonatología, porque si se detecta que un feto o un recién nacido tiene, por ejemplo, gastrosquisis, lo más probable es que no presente otros defectos asociados. Este es un dato importante, tanto para los padres como para los facultativos, que deben prever los medios y acciones óptimas para proporcionar la atención precoz más adecuada si los padres deciden no interrumpir el embarazo.
3. En relación con los *defectos producidos secundariamente* a otras alteraciones primarias del desarrollo prenatal, los más frecuentes son los siguientes: la hidrocefalia (es secundaria en el 21,6% de los casos) y la fisura del paladar (es secundaria en el 17,7% de los casos, habitualmente a micrognatia). También estos

datos son importantes para orientar el despistaje ecográfico prenatal hacia la confirmación de presencia, o no, de esos defectos secundarios, en ese momento o en etapas posteriores del desarrollo prenatal.

4. Hay una serie de defectos que tienden a presentarse con mayor frecuencia asociados a otras alteraciones del desarrollo prenatal. Es el caso, por ejemplo, de la *anoftalmía/microftalmía* (que se presenta asociada en el 90,5% de los casos). Ello implica que siempre que se detecte su presencia en un feto o en un recién nacido, se debe efectuar una detallada exploración para confirmar o descartar la presencia, muy probable, de otros defectos.
5. Sólo hay 2 defectos, entre los 17 estudiados, para los cuales no se ha diagnosticado ningún niño con algún síndrome: la *gastrosquisis* y los *defectos de la pared corporal (excluyendo onfalocele y gastrosquisis)*. Otros defectos, como la *anencefalia* o el *hipospadias*, también se observan raramente en síndromes (en el 1,3% y 1,7% respectivamente).

En la Tabla 3 se muestra la distribución etiológica (por causa) de todos los niños recién nacidos con defectos congénitos que han sido registrados en el ECEMC en los 3 periodos de tiempo estudiados. Para ello, hemos establecido los 4 grandes grupos etiológicos que se analizan normalmente en los estudios de este tipo: etiología genética, ambiental, multifactorial, y causa desconocida en sentido es-

TABLA 2  
DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA  
(AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES). PERIODO: 1980 - 2002

Malformación	Aislados(a)		Secundarios		Polimalformados		Síndromes		Total (b)
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Anencefalia .....	277	89,1	1	0,3	29	9,3	4	1,3	311
Espina bifida .....	454	76,9	0	0,0	107	18,1	29	4,9	590
Encefalocele .....	58	46,0	1	0,8	38	30,2	29	23,0	126
Hidrocefalia .....	147	20,4	155	21,6	263	36,6	154	21,4	719
Anoftalmía o microftalmía .....	32	9,5	5	1,5	189	55,9	112	33,1	338
Anotia/Microtia (c) .....	164	59,4	0	0,0	90	32,6	22	8,0	276
Fisura paladar .....	383	46,0	147	17,7	200	24,0	102	12,3	832
Labio leporino y fis. paladar .....	727	72,4	2	0,2	171	17,0	104	10,4	1004
Atresia/estenosis de esófago .....	187	52,8	0	0,0	128	36,2	39	11,0	354
H. diafragmática .....	234	67,0	1	0,3	95	27,2	19	5,4	349
Atresia/estenosis de ano/recto .....	177	43,6	8	2,0	185	45,6	36	8,9	406
Hipospadias .....	2668	90,0	0	0,0	246	8,3	50	1,7	2964
Onfalocele .....	94	46,1	0	0,0	71	34,8	39	19,1	204
Gastrosquisis .....	72	93,5	0	0,0	5	6,5	0	0,0	77
Reduccion extremidades .....	539	47,0	38	3,3	360	31,4	210	18,3	1147
Defecto de la pared corporal (d) .....	0	0,0	5	15,2	28	84,8	0	0,0	33
Agnesia renal bilateral .....	49	60,5	2	2,5	26	32,1	4	4,9	81

(a): Aislados: Si la malformación considerada es la única que presenta el R.N., o se acompaña de un defecto menor, o de otros secundarios a ella.

(b): Todos los casos con la malformación. Los porcentajes están calculados sobre este total.

(c): Anotia/Microtia con atresia o estenosis del conducto auditivo.

(d): Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".

tricto, que se han dividido en subgrupos etiológicos menos generales y más homogéneos. Dentro del subgrupo de "Otros" en el apartado de factores ambientales, se incluyen los niños que presentan cuadros deformativos de origen extrínseco conocido. De los datos de la Tabla 3, podemos destacar lo siguiente:

1. Las cifras, tanto para los cuadros de etiología genética como para los de origen ambiental, han de interpretarse como *estimaciones mínimas de la frecuencia real* con la que tienen lugar dichos cuadros clínicos. La razón es que en el grupo de casos de "etiología desconocida" se incluyen niños que presentan un conjunto de alteraciones que aunque podrían ser compatibles con el diagnóstico de algún síndrome, pero en los que no es posible llegar a un diagnóstico de certeza por falta de algún estudio complementario (cariotipo, necropsia, etc.), o por no disponer de datos sobre la evolución. Por otra parte, hay que tener en cuenta que se está interrumpiendo una cierta proporción de gestaciones tras la detección prenatal de defectos congénitos y dichos casos no están contabilizados en esta tabla, por lo que la frecuencia registrada también es menor que la esperada.
2. Los datos correspondientes a los últimos años deben considerarse aún como provisionales, puesto que mu-

chos de los casos están todavía siendo sometidos a una serie de estudios necesarios, y en otros es preciso conocer su evolución, para llegar al diagnóstico de certeza.

3. En los tres periodos estudiados, como ocurre en todos los estudios etiológicos sobre defectos congénitos, es mayor el porcentaje de casos de causa desconocida que el de causa conocida.
4. Entre los niños en los que se pudieron determinar las causas de las malformaciones, el grupo más frecuente es el de los de causa genética, que se identificó en alrededor del 20% de los casos registrados en los 3 periodos analizados. El subgrupo etiológico más frecuente, también en los 3 periodos, es el de las alteraciones cromosómicas (aunque las cifras pueden variar cuando se finalice el estudio de una serie de casos pendientes). Hay que señalar que una buena parte de los niños con cromosopatías tenían síndrome de Down (el 85,6% de los niños con alteraciones cromosómicas registrados en el primer periodo, el 81,26% de los del segundo periodo, y el 82,73% de los registrados en el año 2002).
5. Con respecto al porcentaje de casos de causa ambiental (que se sitúa alrededor del 1% de los casos con defectos congénitos en los 3 periodos estudiados), hay que señalar que los datos del ECEMC co-

TABLA 3  
DISTRIBUCIÓN POR CAUSA DE LOS NIÑOS MALFORMADOS REGISTRADOS EN CADA UNO DE LOS TRES PERIODOS DE TIEMPO ESTUDIADOS

Causas	Periodo 1980 - 1985		Periodo 1986 - 2001		Periodo 2002	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>GENÉTICA</b>						
Autosómica dominante.....	484	5,70	1109	5,33	56	4,59
Autosómica recesiva .....	170	2,00	369	1,77	8	0,66
Gen contiguo-microdelección .....	9	0,11	39	0,19	3	0,25
Secuencias repetitivas ADN .....	1	0,01	14	0,07	0	-
Otras etiologías génicas.....	373	4,39	854	4,10	53	4,34
Cromosómica .....	660	7,78	1942	9,33	110	9,02
<b>Total de causa Genética .....</b>	<b>1697</b>	<b>19,99</b>	<b>4327</b>	<b>20,78</b>	<b>230</b>	<b>18,85</b>
<b>AMBIENTAL</b>						
Alcohol.....	12	0,14	30	0,14	0	-
Diabetes .....	9	0,11	33	0,16	3	0,25
Infecciones maternas .....	13	0,15	14	0,07	1	0,08
Medicamentos .....	16	0,19	53	0,25	0	-
Otros .....	28	0,33	149	0,72	8	0,66
<b>Total de causa Ambiental.....</b>	<b>78</b>	<b>0,92</b>	<b>278</b>	<b>1,34</b>	<b>12</b>	<b>0,98</b>
MULTIFACTORIAL .....	2165	25,51	4153	19,94	237	19,43
CAUSA DESCONOCIDA .....	4548	53,58	12065	57,94	741	60,74
<b>GRAN TOTAL.....</b>	<b>8848</b>	<b>100.-</b>	<b>20823</b>	<b>100.-</b>	<b>1220</b>	<b>100.-</b>

rresponden a un periodo a lo largo del cual se han caracterizado mejor los teratógenos ya conocidos, se han identificado nuevos teratógenos, y se han venido aplicando muchas de las actitudes preventivas que pueden facilitar que los niños nazcan sanos. De hecho, en el año 2002, por ejemplo, no se registró ningún niño en el que hayamos considerado que el cuadro clínico que presentaba pudiera ser debido a la exposición prenatal a algún fármaco teratogénico. En este sentido hemos de señalar que en la actualidad los médicos disponen de mucha más información que antes sobre la posible teratogenicidad de determinadas exposiciones a medicamentos, siendo el SITTE (Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español) una de las principales fuentes de información a este respecto en nuestro país [Martínez-Frías y cols., 1997; Mejías Pavón y cols., 2003]. Por otra parte, en caso de exposición a teratógenos conocidos, es legal la interrupción de la gestación, y es un hecho que una cierta proporción de embarazos son interrumpidos por esta causa.

Para ofrecer más detalle acerca de los cuadros etiológicos concretos, en las Tablas 4 a 8 se muestra la relación pormenorizada y por orden decreciente de frecuencia, de cada uno de los síndromes y cuadros de etiología génica (autosómica dominante, autosómica recesiva, y otras etiologías génicas), ambiental (embriofetopatías), o desconocida que han sido diagnosticados en los niños registrados en el ECEMC, así como sus frecuencias en nuestros datos. Además, en dichas tablas se incluye la localización cromosómica de los genes responsables de la aparición de cada síndrome (salvo para las embriofetopatías y los síndromes de etiología desconocida) según la información contenida en Julio de 2003 en la base de datos "On-line Mendelian Inheritance in Man" [OMIM]. Nuevamente, por los motivos ya explicados, las cifras de frecuencia deben ser consideradas como estimaciones mínimas de la frecuencia real de estas patologías. No se desglosan los datos en los 3 periodos de tiempo que venimos analizando, porque la mayoría de los síndromes tienen una frecuencia muy baja al nacimiento.

Como se puede apreciar en las Tablas 4 a 8, algunos síndromes tienen una frecuencia realmente muy baja en nuestros datos. De hecho, alguno de los más frecuentes, como la acondroplasia, se presenta en 1 de cada 42.759 nacimientos, lo que supone una frecuencia muy baja. La mayoría de ellos son muy raros en la población y, gracias a la amplitud de la muestra estudiada, se ha podido registrar algún caso. En algunos, sin embargo, la baja frecuencia observada es debida a que su diagnóstico al nacimiento es difícil o incluso imposible, porque se manifiestan en fases más avanzadas del desarrollo o incluyen características del comportamien-

to sobre las cuales no tenemos información más que en algunos niños que son objeto de un estrecho seguimiento.

Según los datos mostrados en la Tabla 4, en el periodo analizado se ha identificado un total de 268 niños con síndromes autosómicos dominantes. Hay que aclarar que en la Tabla 3 figuraba un total de 1.649 niños (distribuidos en los 3 periodos estudiados) en los que se ha considerado que los defectos que presentan tienen etiología autosómica dominante, y entre esos 1.649 casos están incluidos los 268 niños que aparecen en la Tabla 4. Los 1.381 restantes presentan defectos aislados debidos a genes autosómicos dominantes, o tienen una historia familiar positiva con clara transmisión vertical de sus defectos.

En la Tabla 5 mostramos los 253 niños con síndromes de herencia autosómica recesiva por orden decreciente de frecuencia. En la Tabla 3 aparecían 547 niños en los que se ha considerado que el cuadro clínico que presentan tiene etiología autosómica recesiva, entre los que se incluyen los 253 niños con síndromes autosómicos recesivos. Los 294 restantes tienen defectos aislados o cuadros clínicos en los que se observa una historia familiar con repetición del mismo cuadro en hermanos, llevándonos a concluir que podrían tener herencia autosómica recesiva.

En la Tabla 6 figura la relación de los 297 niños con síndromes de otras etiologías génicas, incluyendo este grupo los síndromes de herencia ligada al sexo, los de secuencias repetitivas de ADN, los de gen contiguo-microdelección, disomía uniparental, imprinting genómico, y los cuadros de etiología génica en los que no se ha llegado a definir el tipo de herencia. Hay un total de 297 casos.

Se han incluido en la Tabla 7 los 102 niños con síndromes de etiología desconocida que se han identificado en el ECEMC.

La Tabla 8 muestra la relación detallada de las embriofetopatías y su prevalencia mínima al nacimiento. En total se han registrado 183 casos con diversas embriofetopatías en el periodo analizado. La más frecuente es la *embriofetopatía por alcohol*, tradicionalmente denominada "síndrome alcohólico fetal" (con una prevalencia mínima de 0,212 por cada 10.000 recién nacidos).

## Comentarios

En primer lugar, queremos destacar que los datos del ECEMC tienen una característica muy importante para los estudios de epidemiología clínica-genética, que es el hecho de constituir *una serie consecutiva de casos*. Esto implica que no es una muestra sesgada por la selección de la misma, como las que se pueden obtener en servicios hospitalarios concretos (cirugía, ortopedia, cardiología, neurología, etc.), en centros de educación especial, en centros de rehabilitación, etc. Esa característica permite extraer con-

ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS

TABLA 4  
SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2002)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Acondroplasia .....	4p16.3	43	0,234
Enanismo tanatóforico .....	4p16.3	21	0,114
Síndrome de Crouzon .....	10q26	19	0,103
Síndrome de Apert .....	10q26	17	0,092
Síndrome de Adams-Oliver .....	--	12	0,065
Síndrome de Treacher-Collins .....	5q32-q33.1	12	0,065
Enanismo campomélico .....	17q24.3-q25.1	9	0,049
Disostosis cleido-craneal .....	6p21	9	0,049
Síndrome de Townes-Bröcks .....	16q12.1	7	0,038
Síndrome de Waardenburg tipo N.E. ....	1p21-p13.3; 2q35; 3p14.1-p12.3; 11q14-q21	6	0,033
Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville) .....	9q34; 16p13.3	6	0,033
Síndrome de Pfeiffer .....	8p11.2-p11.1; 10q26	5	0,027
Osteogénesis imperfecta dominante tipo I .....	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,022
Osteogénesis imperfecta dominante tipo N.E. ....	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,022
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A .....	--	4	0,022
Ictiosis vulgar o simple .....	1q21	4	0,022
Síndrome de blefarofimosis, blefaróptosis y epicantus .....	T-1,T-2:3q23; T-3*:7p21-p13	4	0,022
Síndrome de Holt-Oram .....	12q24.1	4	0,022
Síndrome de Noonan .....	12q24	4	0,022
Síndrome de Greig .....	7p13	3	0,016
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II-A .....	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,016
Epidermolísis bullosa simple .....	8q24; 12q13; 17q12-q21	3	0,016
Braquidactilia tipo C .....	12q24; 20q11.2	3	0,016
Síndrome velo-cardio-facial (región CATCH-22 no estudiada) .....	--	3	0,016
Braquidactilia tipo B .....	9q22	3	0,016
Síndrome de Beals .....	5q23-q31	3	0,016
Síndrome de Freeman-Sheldon .....	--	3	0,016
Síndrome de Hay-Wells .....	3q27	3	0,016
Displasia espondilo-epifisaria dominante tipo N.E. ....	--	3	0,016
Síndrome de microftalmia-catarata .....	16p13.3	2	0,011
Síndrome velo-cardio-facial sin microdelección en región CATCH-22 .....	--	2	0,011
Síndrome de Kingston .....	--	2	0,011
Poliquistosis renal del adulto .....	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	2	0,011
Síndrome de Saethre-Chotzen .....	7p21	2	0,011
Braquidactilia tipo A-1 .....	2q35-q36	2	0,011
Osteogénesis imperfecta tipo I-A .....	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,011
Síndrome de Waardenburg tipo I .....	2q35	2	0,011
Acondrogénesis tipo II .....	12q13.11-q13.2	2	0,011
Síndrome de Stickler tipo N.E. ....	T-I:12q13.11-q13.2; T-II*:1p21; T-III:6p21.3	2	0,011
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen .....	17q11.2	2	0,011
Síndrome de Marfan (aracnodactilia) .....	15q21.1	1	0,005
Síndrome de aniridia tipo I .....	--	1	0,005
Síndrome MMT (Feingold) (microcefalia, fistula traqueoesofágica y alteraciones de manos) .....	--	1	0,005
Síndrome de exostosis múltiples tipo N.E. ....	T-1:8q24.11-q24.13; T-2:11p12-p11; T-3*:19q	1	0,005
Acrocefalo-sindactilia dominante de tipo N.E. ....	--	1	0,005
Síndrome descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia) .....	--	1	0,005
Síndrome de Van Der Woude .....	--	1	0,005
Síndrome branquio-oculo-facial .....	--	1	0,005
Albinoidismo .....	--	1	0,005
Síndrome de Laurin-Sandrow .....	14q13	1	0,005
Displasia metatrópica autosómica dominante .....	--	1	0,005
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA) .....	20q13.11	1	0,005
Síndrome de Klein-Waardenburg .....	2q35	1	0,005
Triada de Currarino .....	7q36	1	0,005

(Sigue)



TABLA 4 (Continuación)

## SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2002)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome de Martínez-Frías (afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcefalia e inteligencia en el límite)	--	1	0,005
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	--	1	0,005
Síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar .....	T-1:3q13.3-q21; T-II:19q13.3	1	0,005
Síndrome de paquioniquia .....	12q13; 17q12.q21	1	0,005
Acondrogénesis tipo II (Hidrocondrogénesis) .....	--	1	0,005
Displasia de Kniest .....	--	1	0,005
Síndrome EEC tipo N.E. ....	T-1:7q11.2-q21.3; T-2*:19; T-3*:3q27	1	0,005
Displasia espondilo-costal .....	--	1	0,005
<b>TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES .....</b>		<b>268</b>	<b>1,458</b>

N.E.: NO ESPECIFICADO  
T: TIPO

\*: HERENCIA AUTOSÓMICA DE TIPO N.E.

clusiones poblacionales que no pueden obtenerse en las muestras seleccionadas.

Con respecto a las posibilidades preventivas que se derivan del conocimiento de la etiología, son muy variadas tanto en las pautas a seguir como en la eficacia de las mismas. En los defectos de causa genética, sólo disponemos de la información a las parejas sobre sus riesgos, pero hoy día aún no es posible realizar prevención primaria en las alteraciones genéticas. No obstante, algunos de los factores relacionados con estas alteraciones genéticas sí permiten realizar una prevención primaria. Así, la relación existente entre ciertas alteraciones y las edades maternas y paternas avanzadas (edad materna para ciertas alteraciones cromosómicas y edad paterna para las debidas a mutaciones frescas), permite la prevención si se planifican los embarazos antes de las edades de riesgo (menores de 35 años tanto para la mujer como para el hombre). Sin embargo, los defectos debidos a factores ambientales son los que, hoy día, permiten ejercer más medidas de prevención primaria. En este sentido, queremos destacar el dramático efecto del alcohol durante la gestación, siendo en este caso muy sencilla la prevención: no ingerir bebidas alcohólicas desde el momento en que la mujer pueda quedarse embarazada. En el año 2002 no se registró en el ECEMC ningún niño con embriofetopatía por alcohol, lo que interpretamos como resultado del mayor conocimiento en nuestra población acerca de su efecto negativo durante el embarazo. En un trabajo recientemente publicado [Martínez-Frías y cols., 2003], realizado sobre los datos del ECEMC, se observó que efectivamente dicho consumo ha descendido en nuestro país en los últimos 24 años, sobre todo en lo que se refiere a las dosis altas, y estos hechos son más patentes a medida que aumenta el nivel cultural materno. Esto puede ofe-

cer pautas con respecto a las campañas preventivas en relación con el consumo de alcohol durante la gestación, ya que, si bien es cierto que, en general, éste está descendiendo, las embarazadas en España siguen consumiendo bebidas alcohólicas. En el ECEMC todavía se constata que hay madres que ingieren alcohol durante el embarazo y, aunque sus hijos no presenten un cuadro de defectos congénitos compatible con la embriofetopatía alcohólica, pueden desarrollar otros efectos de manifestación posterior al nacimiento.

Aunque con el alcohol la medida preventiva es clara, la situación no es tan sencilla con respecto a otros factores ambientales que son reconocidos teratógenos. Así, en relación con ciertos tratamientos farmacológicos de riesgo, no siempre es posible encontrar alternativas terapéuticas que no incrementen el riesgo para defectos congénitos, lo que requiere una detallada evaluación del beneficio-riesgo en cada embarazada, y un riguroso control médico del embarazo.

En cuanto a las anomalías debidas e infecciones maternas hoy día existen buenas pautas preventivas para evitar sus efectos adversos o para tratar de minimizarlos.

Queremos insistir en que a pesar de que cada vez se protege más y mejor el desarrollo del embrión y el feto, procurando aplicar las medidas preventivas que hoy se conocen, todavía siguen produciéndose este tipo de patologías. Hay un periodo, la *blastogénesis*, que termina el día 28 de la gestación (es decir, al finalizar la sexta semana de amenorrea), durante el cual tienen lugar eventos de capital importancia para el desarrollo prenatal, por lo que cualquier alteración del mismo va a tener consecuencias muy graves, dando lugar a defectos severos e incluso letales. Durante este periodo muchas mujeres no saben que están embarazadas, por lo que es necesario que los médicos insistan en que las medidas preventivas han de iniciarse un mes antes

ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS

TABLA 5  
SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2002)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome adrenogenital.....	6p21.3	35	0,190
Poliquistosis renal infantil.....	6p21.1-p12	25	0,136
Síndrome de Meckel-Gruber.....	T-1:17q22-q23; T-2*:11q13	17	0,092
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.....	11q12-q13	10	0,054
Síndrome de Jeune.....	--	9	0,049
Síndrome de Walker-Warburg.....	9q31	8	0,044
Síndrome de Fraser (criptoftalmos).....	--	7	0,038
Síndrome de Ellis Van Creveld.....	4p16	7	0,038
Síndrome cerebro-hepato-renal (Zellweger).....	1; 1q22; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22	6	0,033
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva.....	--	6	0,033
Epidermolisis bullosa recesiva tipo N.E.....	--	6	0,033
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR).....	--	6	0,033
Albinismo recesivo óculo-cutáneo tipo N.E.....	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.2-q12; T-III:9p23	6	0,033
Ictiosis recesiva.....	14q11.2	4	0,022
Síndrome de Casamassima.....	--	4	0,022
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr).....	--	4	0,022
Fibrosis quística del páncreas (mucoviscidosis).....	7q31.2	4	0,022
Displasia espondilo-torácica (Jarcho Levin).....	19q13	4	0,022
Condrodisplasia punctata rizomélica recesiva.....	T-1:6q22-q24; T-2:1; T-3*:2q31	4	0,022
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo.....	5q12.2-q13.3	4	0,022
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo N.E.....	--	3	0,016
Gangliosidosis GM1.....	3p21.33	3	0,016
Enanismo diastrófico.....	5q32-q33.1	3	0,016
Síndrome acrocallosal.....	12p13.3-p11.2	2	0,011
Síndrome descrito por Cumming.....	--	2	0,011
Síndrome de persistencia de derivados müllerianos (linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anomalías renales y craneofaciales).....	--	2	0,011
Displasia espondilocostal recesiva de tipo N.E.....	--	2	0,011
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo Martínez-Frías.....	--	2	0,011
Síndrome de Saldino-Noonan.....	--	2	0,011
Displasia mesomélica tipo Langer.....	--	2	0,011
Síndrome de fístula traqueoesofágica, anomalías gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino....	--	2	0,011
Hipofosfatasa.....	1p36.1-p34	2	0,011
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva.....	--	2	0,011
Síndrome C (trigonocefalia de Opitz).....	--	2	0,011
Síndrome de Robinow autosómico recesivo.....	9q22	2	0,011
Síndrome de Peters-Plus.....	--	2	0,011
Ictiosis lamelar (Bebé colodión).....	--	2	0,011
Síndrome de Bowen-Conradi.....	--	2	0,011
Síndrome de Fanconi (pancitopenia).....	16q24.3	2	0,011
Epidermolisis bullosa recesiva letal (Herlitz).....	1q32; 1q25-q31	1	0,005
Síndrome de Neu-Laxova.....	--	1	0,005
Síndrome hidroletalus.....	11q23-q25	1	0,005
Miopatía nemalínica autosómica recesiva.....	1q42.1	1	0,005
Leprechaunismo.....	19p13.2	1	0,005
Histiocitosis recesiva (enfermedad de Letterer-Siwe).....	--	1	0,005
Osteogénesis imperfecta tipo II-B autosómica recesiva.....	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,005
Osteogénesis imperfecta tipo II-A autosómica recesiva.....	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,005
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama.....	9q31	1	0,005
Displasia ectodérmica recesiva de tipo N.E.....	2q11-q13; 11q23-q24	1	0,005
Enanismo cifomélico.....	--	1	0,005
Síndrome de esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos.....	--	1	0,005
Síndrome de "cartilage-hair hypoplasia" (McKusick).....	9p21-p12	1	0,005

(Sigue)

TABLA 5 (Continuación)

**SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2002)**

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome de Bartsocas-Papas (pterigium poplíteo recesivo letal) .....	--	1	0,005
Síndrome de Kaufman-McKusick .....	20p12	1	0,005
Síndrome de Larsen (autosómico recesivo) .....	--	1	0,005
Síndrome de Joubert-Boltshauser .....	--	1	0,005
Anemia de Fanconi tipo N.E. ....	T-A:16q24.3; T-C:9q22.3; T-D:3p25.3; T-E*:6p22-p21; T-F*:11p15; T-G*:9p13	1	0,005
Síndrome que semeja infección connatal con anomalías hematológicas (Reardon) .....	--	1	0,005
Acondrogénesis tipo I-A .....	--		0,005
Dermopatía restrictiva de tipo N.E. ....	--	1	0,005
Síndrome COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético) .....	10q11	1	0,005
Glicogenosis tipo II-A (enfermedad de Pompe) .....	17q25.2-q25.3	1	0,005
Acidemia metilmalónica .....	6p21	1	0,005
Mucopolidosis tipo II (enfermedad de Leroy) .....	4q21-q23	1	0,005
Hiperglicinemia no cetónica .....	--	1	0,005
Aplasia de cutis congénita con atresia gastrointestinal .....	--	1	0,005
Síndrome de atresia intestinal tipo Appel-Peel, anomalías oculares y microcefalia .....	--	1	0,005
Síndrome de Mulibrey .....	--	1	0,005
Síndrome de Shwachman .....	7p11.q11	1	0,005
Fibrocondrogénesis .....	--	1	0,005
Síndrome de Fryns .....	--	1	0,005
Acidosis láctica .....	--	1	0,005
Síndrome de Carpenter .....	--	1	0,005
Síndrome de Johanson-Blizzard .....	--	1	0,005
Síndrome de Aase .....	--	1	0,005
<b>TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS .....</b>		<b>253</b>	<b>1,376</b>

N.E.: NO ESPECIFICADO  
T: TIPO  
\*: HERENCIA AUTOSÓMICA DE TIPO N.E.

de abandonar el método anticonceptivo o iniciar las relaciones sexuales. En caso contrario, la prevención primaria no será tan eficaz. En la Gráfica 2 se presenta la distribución anual de la frecuencia de recién nacidos que presentaron, al menos, un defecto de origen blastogénico, es decir, algún defecto producido durante la blastogénesis. Como se puede apreciar en la gráfica, la frecuencia de recién nacidos con alguno de estos defectos ha disminuido de forma estadísticamente muy significativa ( $p < 0,000001$ ) a lo largo de los años. Dado que los defectos blastogénicos aparecen en una etapa temprana del desarrollo y suelen ser muy graves su detección prenatal es frecuente, por lo que muchas de las gestaciones en las que se detectan son interrumpidas. Por tanto, es probable que la principal explicación de ese descenso sea el impacto de las IVEs tras la detección de esas alteraciones en el feto, pero está claro que esto no es una prevención primaria.

A pesar de lo mucho que se ha avanzado en el conocimiento sobre los defectos congénitos, aún es mayor el por-

centaje de casos en los que la causa es desconocida. Así pues, es manifiesta la necesidad de seguir investigando acerca de las causas por las que tienen lugar los defectos congénitos, siendo el grupo diana aquel integrado por los niños en los cuales se desconoce por qué se alteró su desarrollo embrionario y/o fetal [Evans, 1982; Källén y cols., 1999; Khoury y cols., 1990; Prieto y Martínez-Frías, 1996; Källén y cols., 2000].

En general, en el momento actual, los aspectos clínicos están adquiriendo una importancia incluso superior a la que ya tenían, ya que la investigación molecular acerca de los síndromes genéticos se está realizando en muchos casos en base a las manifestaciones clínicas. Uno de los múltiples ejemplos de esta "simbiosis" entre la genética clínica y la genética molecular lo constituye el establecimiento de que el síndrome de Kaufman-McKusick y una forma del síndrome de Bardet-Biedl, son alélicos [Slavotinek y cols., 2000; Biesecker, 2002]. En este caso, tras haber identificado el gen causante del síndrome de Kaufman-McKusick [Stone y cols., 1998; 2000] e intentar estudiar dicha mutación en un gru-

ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS

TABLA 6  
SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS POR 10.000 RN (1980-2002)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Condrodisplasia de tipo N.E.	--	68	0,370
Síndrome de Wiedemann-Beckwith	11p15.5	21	0,114
Síndrome de Brachmann-De Lange	3q26.3	18	0,098
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2-q13.3	15	0,082
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo N.E.	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,065
Síndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3	12	0,065
Espectro velo-cardio-facial con microdelección en región CATCH-22	22q11	12	0,065
Epidermolisis bullosa de tipo N.E.	--	11	0,060
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia N.E.)	7q22.1; 17q21.31-q22	10	0,054
Ictiosis (modo de herencia N.E.)	--	8	0,044
Incontinencia pigmentaria	Xq28	7	0,038
Acrocéfalo-sindactilia N.E.	--	6	0,033
Osteogénesis imperfecta tipo II-B	7q22.1; 17q21.31-q22	5	0,027
Síndrome de Larsen (modo de herencia N.E.)	--	5	0,027
Artrogriposis múltiple distal	9q21-q21; 11p15.5	5	0,027
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	--	4	0,022
Albinismo tipo N.E.	--	4	0,022
Displasia ectodérmica tipo N.E.	--	4	0,022
Síndrome oro-facio-digital I	Xp22.3-p22.2	3	0,016
Condrodistrofia punteada ligada a X dominante (S. de Conradi-Hünemann)	Xp11.23-p11.22	3	0,016
Osteogénesis imperfecta tipo N.E.	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,016
Síndrome miopático no definido	--	3	0,016
Distrofia muscular de tipo N.E.	--	3	0,016
Síndrome de Prader-Willi	15q11; 15q11-q13; 15q12	3	0,016
Síndrome de Goltz	--	2	0,011
Síndrome óculo-cerebro-renal (Lowe)	Xq26.1	2	0,011
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	--	2	0,011
Condrodisplasia punctata tipo N.E.	--	2	0,011
Enanismo mesomélico de tipo N.E.	--	2	0,011
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia N.E.)	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,011
Displasia espónilo-epifisaria de tipo N.E.	--	2	0,011
Síndrome de Opitz-GBBB	T-I:Xp22; T-II:22q11.2	2	0,011
Osteogénesis imperfecta tipo II-A (modo de herencia N.E.)	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,011
Disostosis acrofacial tipo N.E.	--	2	0,011
Síndrome de Nager	9q32	2	0,011
Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3	2	0,011
Síndrome de Aarskog	--	1	0,005
Síndrome de Aicardi	Xp22	1	0,005
Síndrome oto-palato-digital tipo I	Xq28	1	0,005
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	T-1:Xq26; T-2:Xp22	1	0,005
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo	--	1	0,005
Síndrome FG	Xq12-q21.31; Xq28	1	0,005
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	Xp22.3	1	0,005
Síndrome Ehlers-Danlos tipo N.E.	1p36.3-p36.2; 2q31; 2q34; 5q35.1-q35.3; 5q23; 7q22.1; 9q34.2-q34.3; 17q21.31-q22	1	0,005
Síndrome de Kabuki "make-up"	--	1	0,005
Síndrome de Hallermann-Streiff	--	1	0,005
Síndrome de Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípica con sordera) tipo N.E.	--	1	0,005
Osteogénesis imperfecta tipo II-C	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,005
Enfermedad de depósito lipídico de tipo N.E.	--	1	0,005
Displasia craneotelencefálica	--	1	0,005

(Sigue)

TABLA 6 (Continuación)

## SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS POR 10.000 RN (1980-2002)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº:	Por 10.000
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos .....	--	1	0,005
Síndrome de Silver-Russell .....	7p12-p11.2	1	0,005
Síndrome de Robinow (modo de herencia N.E.) .....	--	1	0,005
Displasia espónido-epi-metáfisaria N.E. ....	--	1	0,005
Defecto en la cadena respiratoria mitocondrial .....	--	1	0,005
Pulgar adducto .....	--	1	0,005
Miopatía miotubular .....	--	1	0,005
Síndrome pterigium múltiple letal .....	--	1	0,005
Atelosteogénesis tipo I .....	--	1	0,005
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowsky) .....	--	1	0,005
Síndrome de Coffin-Siris .....	--	1	0,005
Síndrome trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion) .....	8q24.11-q24.13	1	0,005
Síndrome de Werdnig-Hoffmann con mutación en 5q .....	5q12.2-q13.3	1	0,005
Síndrome de Williams con microdelección 7q .....	7q11.23	1	0,005
<b>TOTAL DE SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS .....</b>		<b>297</b>	<b>1,615</b>

N.E.: NO ESPECIFICADO  
T: TIPO

TABLA 7

## SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980-2002)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº:	Por 10.000
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn .....	--	26	0,141
Síndrome de Klippel-Trenaunay .....	--	17	0,092
Síndrome FFU ("femoral-fibular-ulnar defects") .....	--	14	0,076
Cutis marmorata telangiectásica congénita (síndrome de Van Lohuizen) .....	--	7	0,038
Hipoquinesia inespecífica de tipo N.E. ....	--	6	0,033
Artrogriposis múltiple congénita .....	--	6	0,033
Enanismo de tipo N.E. sin evidencia de displasia esquelética .....	--	4	0,022
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia .....	--	4	0,022
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium .....	--	4	0,022
Síndrome de Cayler .....	--	2	0,011
Síndrome de Sturge-Weber .....	--	1	0,005
Pseudotrisomía 13 .....	--	1	0,005
Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC) .....	--	1	0,005
Síndrome de Piepkorn .....	--	1	0,005
Síndrome Proteus .....	--	1	0,005
Síndrome de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita .....	--	1	0,005
Síndrome FH-UF ("femoral hypoplasia - unusual face") .....	--	1	0,005
Síndrome de fusión esplenogonadal .....	--	1	0,005
Síndrome de Marshall-Smith .....	--	1	0,005
Síndrome de atresia de esófago+anoftalmia (Rogers) .....	--	1	0,005
Dk focomelia .....	--	1	0,005
Síndrome de Barber-Say .....	--	1	0,005
<b>TOTAL DE SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA .....</b>		<b>102</b>	<b>0,555</b>

N.E.: NO ESPECIFICADO

TABLA 8  
**EMBRIOFETOPATIAS POR 10.000 RN (1980-2002)**

	Nº.	Por 10.000
Embriofetopatía por alcohol .....	39	0,212
Embriofetopatía por diabetes crónica .....	36	0,196
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia) .....	26	0,141
Embriofetopatía por ácido valproico .....	24	0,131
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?) .....	9	0,049
Embriofetopatía por rubéola .....	8	0,044
Embriofetopatía por sífilis (lúes) .....	6	0,033
Embriofetopatía por citomegalovirus .....	6	0,033
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona .....	4	0,022
Embriofetopatía por toxoplasma .....	4	0,022
Embriofetopatía por infección connatal N.E. ....	4	0,022
Embriofetopatía por difenilhidantoína .....	3	0,016
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas .....	3	0,016
Embriofetopatía por carbamacepina .....	3	0,016
Embriofetopatía por mezcla de alcohol y drogas .....	2	0,011
Embriofetopatía por carbimazol .....	2	0,011
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital .....	1	0,005
Embriofetopatía por hipertermia .....	1	0,005
Embriofetopatía por ergotamina .....	1	0,005
Embriofetopatía por alcohol y sífilis .....	1	0,005
Embriofetopatía por yoduros .....	1	0,005
<b>TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS .....</b>	<b>183</b>	<b>0,995</b>

N.E.: NO ESPECIFICADO

po de pacientes con dicho diagnóstico clínico inicial, se constató que en muchos de ellos el diagnóstico había cambiado con el transcurrir del tiempo, puesto que en su evolución se observó precisamente que las manifestaciones clínicas correspondían al síndrome de Bardet-Biedl. Al estudiar la mutación en esos pacientes, se pudo comprobar la conexión molecular entre ambos síndromes [Slavotinek y cols., 2000]. Esto pone de manifiesto, una vez más, la importancia de los datos evolutivos de pacientes ya diagnosticados.

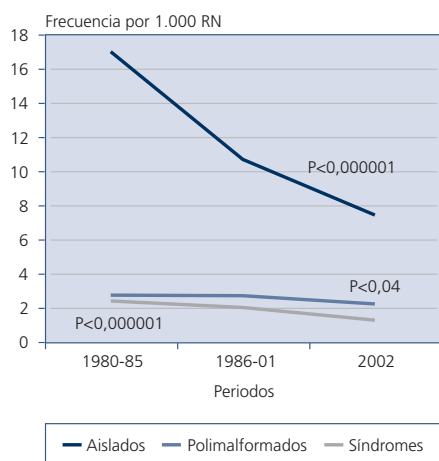
Para finalizar, cuando se han cumplido 50 años del descubrimiento de la estructura del ADN, queremos hacer una reflexión sobre cuál ha sido la evolución de la investigación sobre los defectos congénitos en el ser humano. Inicialmente, a raíz del suceso de la talidomida, se centraron los esfuerzos en la **investigación epidemiológica**, inicialmente con programas de vigilancia epidemiológica de las frecuencias de estas patologías, seguido de los estudios epidemiológicos analíticos intentando buscar nuevas causas responsables de las mismas. Posteriormente, se empezaron a aplicar los conceptos **clínicos y dismorfológicos** para tratar de dar mayor sentido biológico a los estudios sobre defectos congénitos, que se vieron complementados con los estudios de epidemiología clínica. Los avances en la **genética molecular** han puesto de manifiesto la diferente susceptibilidad de diversos genotipos ante la acción de múltiples factores ambientales que incrementan así el riesgo para muchas y

muy diversas patologías, entre ellas los defectos congénitos. La **secuenciación del genoma humano**, ha dado un gran impulso a los estudios moleculares que están descifrando las bases biológicas de muchas patologías, entre las que se encuentran los síndromes malformativos y los defectos de origen familiar. Además, ha constituido la base para el desarrollo de lo que podemos denominar *Epidemiología del Genoma Humano*, que se puede definir como la aplicación de los métodos y técnicas epidemiológicas a grupos más o menos amplios de la población para valorar el impacto de nuestra diversidad genética sobre los estados de salud o enfermedad [Khoury, 2000]. Así, es de esperar que se puedan relacionar determinadas constituciones genéticas con incrementos o reducciones del riesgo para ciertos defectos congénitos, y de ello es un buen ejemplo el detallado estudio del que está siendo objeto la relación de las variantes del gen de la MTHFR (metilen-tetrahidrofolato reductasa) con diversas anomalías. Por tanto, queda abierto un nuevo horizonte en la búsqueda de las causas de los defectos congénitos para procurar que los niños nazcan sanos.

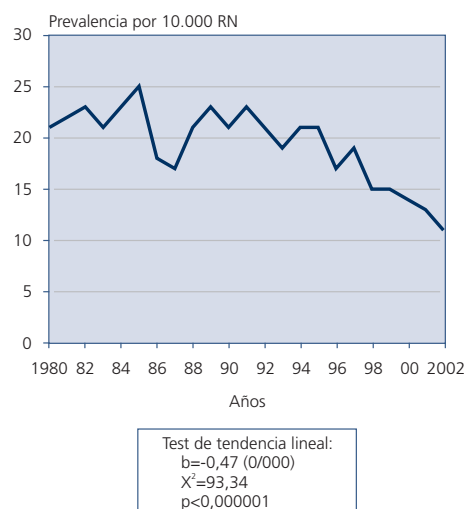
#### Referencias

- Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML (2003): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 23 años (periodo 1980-2002). Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V(2):66-107.

**GRÁFICA 1**  
**DISTRIBUCIÓN SECULAR DE LOS RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA, EN TRES PERIODOS DE TIEMPO**



**GRÁFICA 2**  
**DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LA PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON ALGÚN DEFECTO DE LA BLASTOGÉNESIS**



Biesecker LG (2002): Coupling genomics and human genetics to delineate basic mechanisms of development. *Genet Med* 4(6 Suppl):39S-42S.

Evans JA (1982): Numerical taxonomy in the study of birth defects. En: Persaud TVN (editor): *Advances in the study of birth defects series. Vol. 5: Genetic disorders-syndromology and prenatal diagnosis.* New York: Alan R. Liss. P. 141-160.

Källén K, Castilla EE, Mastroiacovo P, Robert E, Källén B (1999): A modified method for the epidemiological analysis of registry data on infants with multiple malformations. *Int J Epidemiol* 28:701-710.

Källén K, Castilla EE, Robert E, Mastroiacovo P, Källén B (2000): OEIS complex-a population study. *Am J Med Genet* 92:62-68.

Khoury MJ, James LM, Erickson JD (1990): On the measurement and interpretation of birth defects associations in epidemiological studies. *Am J Med Genet* 37:229-236.

Khoury MJ (2000): Genetic susceptibility to birth defects in humans: from gene discovery to public health action. *Teratology* 61:17-20.

Martínez-Frías ML (2003a): *Manual Operacional del ECEMC.* Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid.

Martínez-Frías ML (2003b): Anomalia de Möebius y el concepto de secuencia malformativa: Importancia del conocimiento y uso adecuado de la terminología. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V(2):5-12.

Martínez-Frías ML, Urioste M (1994): Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A developmental field defect: Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet* 49:36-44.

Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, Gayá F (1991): Value of clinical analysis in epidemiological research: The Spanish Registry experience. *Am J Med Genet* 41:192-195.

Martínez-Frías ML, Pavón de Paz MT, Mejías Pavón C, Rodríguez-Pinilla E (1997): Servicio de Información Telefónica sobre Teratoge-

nos Español (SITTE): Resultados de los seis primeros años de funcionamiento. *Prog Obst Gin* 40:603-610.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2002): Defecto de zona de desarrollo primaria del esqueleto axial (síndrome de Jarcho-Levin, "fenotipo Jarcho-Levin"). *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V(1):2-8.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2003): Evolución temporal y por comunidades autónomas del consumo de diferentes cantidades de alcohol durante el embarazo. *Med Clin* 120(14):535-541.

Mejías Pavón C, Rodríguez-Pinilla E, Dequino GV, Fernández Martín P, Rato Barrio B, Martínez-Frías ML (2003): Resultados de las llamadas recibidas por el Servicio de Información Telefónica sobre Teratogénos Español (SITTE) y por el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE) durante el año 2002. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V(2):110-119.

OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>.

Prieto L, Martínez-Frías ML (1996): Epidemiological analysis of the association between two congenital anomalies in the same child: a method for adjusting nonspecific clustering. *Am J Med Genet* 62:61-67.

Slavotinek A, Stone E, Mykytyn K, Heckenlively J, Green JS, Parfrey PS, Ansley SJ, Davidson Ws, Lupski JR (2000): Mutations in MKKS cause Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet* 26:15-16.

Stone D, Agarwala R, Schäffer AA, Weber JL, Vaske D, Oda T, Chandrasekharappa SC, Francomano CA, Biesecker LG (1998): Genetic and physical mapping of the McKusick-Kaufman syndrome. *Hum Mol Genet* 7:475-481.

Stone D, Slavotinek A, Bouffard G, Banerjee-Basu S, Baxevanis A, Barr M, Biesecker L (2000): Mutations of a gene encoding a putative chaperonin causes McKusick-Kaufman syndrome. *Nat Genet* 25:79-82.