

ANÁLISIS CLÍNICO DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS REGISTRADOS EN EL ECEMC: DISTRIBUCIÓN POR ETIOLOGÍA Y POR GRUPOS ÉTNICOS

M. L. Martínez-Frías^{1,2,3}, E. Bermejo^{1,3}, J. Mendioroz^{1,3}, L. Cuevas^{1,3}.

¹ ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC),
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

² Profa. Depto. De Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

Summary

Title: Clinical analysis of the newborn infants with congenital defects registered in the ECEMC: Distribution by etiology and ethnic groups.

The clinical analysis of the main clinical aspects of the infants with congenital defects registered by the ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) between 1980 and 2007, has been performed. Among a total of 2,254,439 newborns surveyed, 35,246 (1.56%), had congenital defects detected during the first 3 days of life. This group of malformed infants was distributed according to their clinical presentation as isolated (74.01%), multiply malformed (13.43%), and syndromes (12.56%). The etiologic distribution of infants with congenital anomalies in the ECEMC showed a 20.42% of genetic cause, 21.03% multifactorial, 1.22% produced by environmental causes, and in the remaining 57.33% the etiology of the defects was unknown. The secular distribution of the 3 main groups of clinical presentation (isolated, multiply malformed and syndromes) was studied and all of them showed a decreasing trend along the years, probably as a consequence of the impact of the interruption of pregnancy of some affected fetuses. The different types of syndromes and their minimal frequency values, were also presented separated by type of cause.

Introducción

Siguiendo con el enfoque estructural del *Boletín del ECEMC*, en este capítulo mostramos los resultados del análisis clínico de los niños nacidos con defectos congénitos registrados por el ECEMC, una vez que se han incorporado a la base de datos los nacidos durante el año 2007.

Una de las características más singulares del registro que integra el ECEMC, es la profundidad y complejidad del análisis clínico-etiológico que se realiza en cada niño con defectos congénitos. Esto es así, porque el objetivo final de la investigación de este programa es identificar las causas de esos defectos congénitos. Esto implica que cuando en los niños se codifican los defectos y se pasan a la base de datos general del Registro, no en todos los casos nacidos durante el último año se ha llegado a un diagnóstico. Muchos de los niños siguen estudiándose, a veces durante años, antes de llegar a establecer un diagnóstico de certeza. En unos casos, porque se necesitan estudios y análisis complementarios que se están realizando. En otros, porque es necesario acumular un número suficiente de casos para realizar estudios epidemiológicos; y otros, porque no se han podido (o pueden) analizar hasta que el desarrollo de la tecnología lo permite.

Además, este año concurren ciertas circunstancias que nos van a permitir (de hecho ya lo están haciendo), aplicar nuevas técnicas moleculares en la investigación de las causas genéticas de algunas (cada vez más) alteraciones del desarrollo. Esas circunstancias son básicamente propiciadas por pertenecer al CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Dentro de las actividades que se realizan en el propio CIBERER, existen proyectos intramurales y ayudas para inversiones en pequeñas infraestructuras, que están propiciando avances tanto en esos diagnósticos, como en la investigación. Más aún, estamos realizando varios proyectos intramurales en colaboración con otros grupos del CIBERER, sobre estudios bioquímicos y moleculares en diferentes niños con múltiples defectos, seleccionados por criterios previamente establecidos.

Esto implica, que los datos diagnósticos de los niños nacidos en el año 2007 -que es el año al que corresponden los datos de este Boletín- no son completos. Pero también, que muchos de los datos clínicos correspondientes a los niños nacidos en los años anteriores, han podido modificarse al haber llegado posteriormente a un diagnóstico de certeza. Diagnóstico que ha sido posible, bien porque antes no se había terminado, porque se realizó con la colaboración

de grupos de investigación de otros países, o bien porque ha podido realizarse ahora con la implementación de nuevas técnicas en nuestro laboratorio. Esta es la razón para que cada año incluyamos no sólo los datos del año que se está analizando, sino también los acumulados en la base de datos del Registro.

En este artículo se muestran, pues, los resultados que hemos podido obtener de los niños nacidos durante el año pasado, junto con el global de todos los niños de los años anteriores.

Material y Métodos

1.- Material

Población estudiada:

El total de la información que se incluye en este trabajo, corresponde a 2.356.979 recién nacidos consecutivos correspondientes al periodo comprendido entre enero de 1980 y diciembre de 2007. Entre esos nacimientos, se ha identificado un total de 36.448 niños que presentaban defectos congénitos mayores o menores detectados durante los 3 primeros días de vida (1,56%). Si en alguno de los niños registrados se identificara posteriormente algún otro defecto que no se incluyó en la primera descripción, se le añade cuando se identifica.

Es importante resaltar, que en la medida que vamos teniendo más posibilidades diagnósticas que se pueden aplicar a niños nacidos hace años, se está produciendo un incremento del número de casos en los que disponemos de datos evolutivos. Esta información es de un gran valor para un registro de niños recién nacidos con defectos, porque permite no sólo que se pueda llegar a un diagnóstico en ciertos síndromes evolutivos, sino que hace posible establecer la historia natural de los distintos síndromes. Aspecto, este último que, aunque siempre es de gran importancia, lo es mucho más en ciertos casos que, por ser muy poco frecuentes, son también muy desconocidos.

2.- Métodos

Metodología de recogida y Sistema de codificación:

No vamos a describir la metodología que se sigue para la identificación de los casos y controles, porque ha sido ampliamente publicada¹⁻⁶ además de estar reflejada en un Manual Operacional⁷. Sólo vamos a comentar brevemente que los médicos que colaboran en el ECEMC (cuya lista se incluye en el apartado VIII de este Boletín), constituye el *Grupo Periférico*, y son los encargados de la detección de los casos

y de sus de controles, de la recogida de la información correspondiente a los niños (casos y controles), mediante unos protocolos propios del ECEMC. Toda la información obtenida (unos 312 datos por niño) es enviada al *Grupo Coordinador*, que es el responsable de la validación, codificación y su inclusión en la base de datos informatizada. Los datos de cada hospital son enviados mensualmente al Grupo Coordinador, de forma que durante los primeros días de cada mes, se envían los datos de casos y controles del mes anterior junto al total de nacimientos del mismo mes anterior.

Como ya hemos comentado, el análisis clínico de cada niño es muy completo y complejo, por lo que también lo es la codificación de los defectos congénitos. Esta se realiza mediante un sistema diseñado en el ECEMC, que se establece en tres niveles de códigos. En el primer nivel se codifica individualmente cada uno de los defectos presentes en cada niño. Para ello se utiliza una modificación de la 8ª Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-8), porque era la única versión disponible en los años en que comenzó el ECEMC. Con objeto de hacerla más específica, se modificó añadiéndole más dígitos. El segundo nivel, codifica al niño, teniendo en cuenta todos los defectos que presenta. De esta forma, el código de un niño puede indicar que tiene un determinado síndrome génico, cromosómico, ambiental; o bien que el niño presenta sólo un defecto aislado, una secuencia, un defecto de zona de desarrollo, o cualquiera de los patrones malformativos que hoy se reconocen⁴⁻⁶. Por último, en el tercer nivel se codifican los diferentes patrones que se pueden identificar en cada niño que presente más de un solo defecto, tenga o no etiología conocida, independientemente del código que tenga como niño (indicado en el nivel 2). Por ejemplo, un niño cuyo diagnóstico es de trisomía 18 (como se indicará en el nivel 2 del código), puede presentar una serie de defectos (y códigos) que constituyen patrones dismorfológicos como la secuencia de espina bífida, varios códigos de defectos cardiacos que se reconocen como un defecto de zona de desarrollo, etc.

Este sistema ha resultado de gran utilidad para los análisis de asociaciones de defectos, para los análisis de teratología clínica, y otros muchos de epidemiología descriptiva²⁻⁵. Es más, y como veremos en otro artículo de este Boletín, se está empezando a vislumbrar la utilidad que este sistema de codificación del ECEMC puede tener, para la búsqueda de genes candidatos para esos grupos de alteraciones del desarrollo embrionario humano.

Metodología del análisis clínico y evaluación de cada niño

En el Esquema 1, se describe el flujo que sigue la información de cada niño una vez que llega al Grupo Coordinador. Cuando nace un niño con defectos, siempre que es

posible, se envía muestra de sangre al laboratorio del ECEMC para estudio citogenético, y molecular cuando proceda. Una vez recibida toda la información sobre los niños nacidos con defectos cada mes, se revisa y valida la de cada niño, y se asigna el primer nivel del código de defectos. Una vez a la semana, se hace una evaluación multidisciplinar de cada niño, analizando los resultados de todos los datos e informes que tenemos, incluyendo la descripción del caso, los resultados de los estudios de citogenética de alta resolución y, en su caso, molecular, y la iconografía disponible, entre otros. El resultado de esta evaluación da lugar a la codificación del niño en su conjunto así como sus distintos patrones. De esta forma, se van a ir formando los distintos grupos de niños que se indican en el Esquema 1, y que básicamente son:

- A) Aquellos en los que se llegue a un diagnóstico de certeza, por ejemplo de un síndrome cromosómico, génico, ambiental, o causa aún desconocida. De esta forma, se van acumulando los niños en tres grupos etiológicos de los mismos tipos de síndromes (parte izquierda del Esquema 1).
- B) Si el niño tiene múltiples defectos pero de causa desconocida, bien porque no se conoce, o bien porque aún faltan resultados de algunos estudios y análisis que permitan establecer si tiene o no un síndrome determinado. Cuando se llega a identificar que alguno de estos niños

tiene un síndrome, es diagnosticado y pasa a engrosar el grupo correspondiente de síndromes.

- C) Que el niño tenga un solo defecto, tenga un único código o tenga varios constituyendo una secuencia.

Por último, cuando se publica algún trabajo aportando datos sobre nuevos síndromes, o nuevos hallazgos de algunos conocidos como, por ejemplo, los que se describen en el punto "Hot Spots (investigaciones importantes)" del apartado VI de este Boletín, que podrían ser lo que tienen alguno de los niños de la base de datos del ECEMC, se identifican esos casos y, junto con los médicos del Grupo Periférico, son revisados a la luz de los nuevos conocimientos.

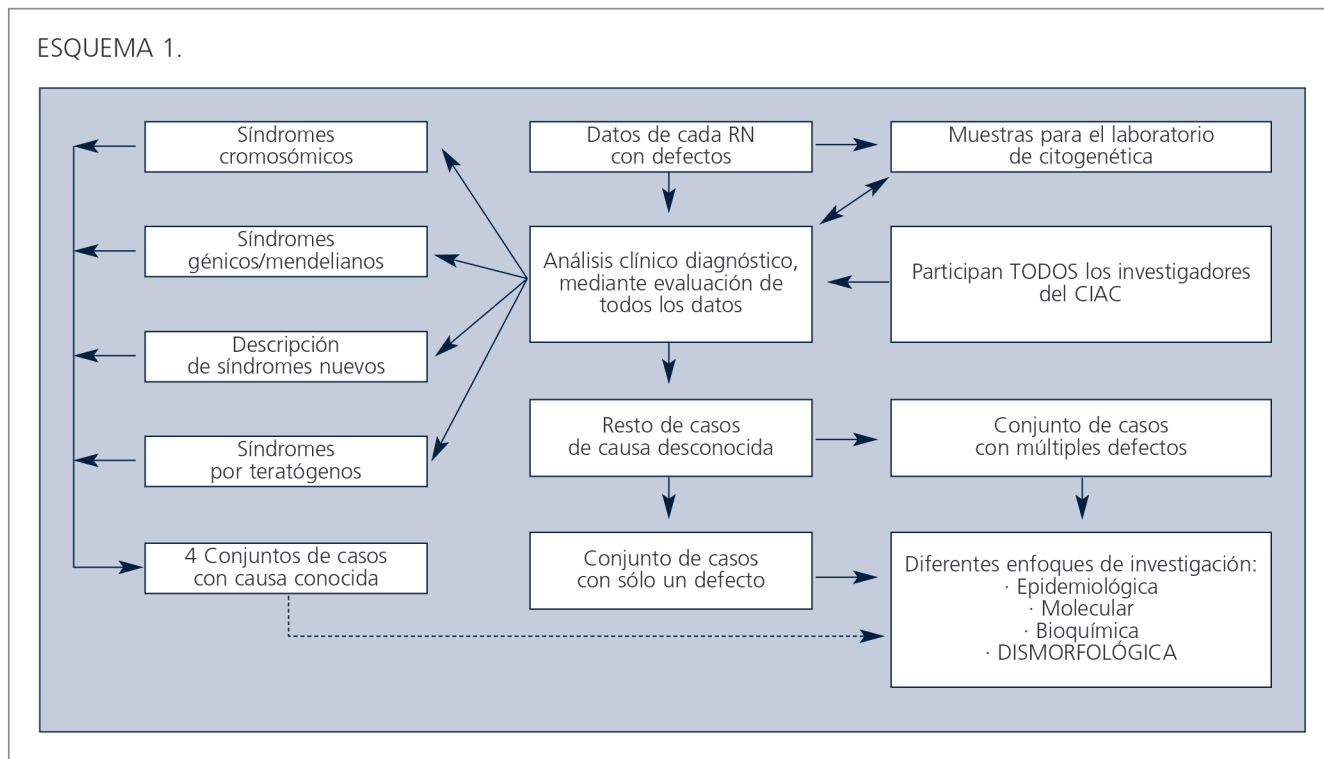
Definición de los Grupos étnicos y de los Inmigrantes.

El grupo étnico de los niños se determina por la existencia de algún abuelo que sea de un grupo diferente al blanco, y éste cuando los cuatro abuelos son blancos. Por tanto, las distribuciones por grupos étnicos son independientes del lugar de nacimiento de los padres. Sin embargo, se consideran inmigrantes, cuando uno, o los dos, padres del niño han nacido fuera de España.

Metodología de análisis estadístico:

Para determinar si las tendencias de las distintas distribuciones temporales son, o no, debidas a oscilaciones de

ESQUEMA 1.



los tamaños de las muestras, se ha llevado a cabo un *análisis de regresión lineal*, mediante la que se obtienen tres valores de la prueba de la chi-cuadrado. Uno de ellos es el que indica el sentido de la tendencia (que en las gráficas aparece abreviada como χ^2 TEND.), y tiene un grado de libertad. El segundo valor de la chi-cuadrado, tiene k-2 grados de libertad (abreviado como χ^2 DESV.), donde k es el número de clases estudiadas (en este trabajo, períodos de tiempo), e indica si el ajuste de la distribución a una línea recta es sin desviación, o si las oscilaciones producen una desviación de forma que no se puede ajustar a la línea recta. Por último, obtenemos un valor de la chi-cuadrado que tiene k-1 grados de libertad (abreviado como χ^2 ENTRE.), donde "k" es también el número total de clases estudiadas. Si es estadísticamente significativo, cuando no hay ajuste a una tendencia lineal, podemos considerar que las variaciones entre los periodos estudiados no son por azar.

Este análisis calcula también la pendiente de la recta de regresión a la cual se ajusta la distribución (representada por "b"). Cuando b es positiva indica que la tendencia es creciente, y adquiere un valor negativo cuando la tendencia es decreciente. En las gráficas de distribución temporal en las que se ha incluido el valor de b, éste se ha expresado en tanto por 10.000, indicando el número medio de casos que se incrementan o restan (dependiendo del sentido de la tendencia) al pasar de un período al siguiente, por cada 10.000 nacimientos.

Resultados

1. Análisis del tipo de presentación clínica

En la **Tabla 1** se distribuyen los recién nacidos con defectos congénitos por los tres grandes grupos de presen-

tación clínica, más el grupo constituido por los que se han diagnosticado con algún síndrome. En la tabla se incluyen además los datos del año 2006, para comparación. Es importante destacar que los tres grupos de esta Tabla 1 muestran una distribución en los datos del año 2007, que es prácticamente igual a la obtenida para los del año 2006⁸. Si analizamos estas distribuciones mostradas en los Boletines de los años anteriores,⁹⁻¹¹ concretamente de los años 2004 a 2006, observamos que se mueven en alrededor de los siguientes porcentajes: 62% para los aislados, 17% polimalformados y 12,50% síndromes. Las pequeñas variaciones de los dos últimos años, 2006 y 2007, pueden ser debidas a los siguientes factores: a) que algunos niños de los años más recientes, aún estén en revisión diagnóstica y alguno de los defectos no se haya incluido aún como definitivo; b) que el impacto del diagnóstico prenatal seguido de interrupción voluntaria del embarazo (IVE) en caso de defectos congénitos, sea más acusado en fetos en los que se detectan varios defectos. De hecho, la proporción de niños polimalformados es menor en los datos del año 2007 que la de los años 2004-2006, lo que apoya esta posibilidad. En este caso, la explicación de que no disminuyan también los niños con síndromes, puede ser debido a que el porcentaje de los últimos años es reflejo del efecto de dos situaciones que lo modificarían en sentido contrario. Por un lado, disminuye como consecuencia del diagnóstico prenatal y subsiguiente IVE, y por otro, se incrementa el número de niños en los que se diagnostican síndromes como consecuencia de las nuevas tecnologías. Así, en la Gráfica 1, se muestra la distribución de estos tres grupos de presentación clínica, en tres periodos de tiempo. El primero es el anterior a la posibilidad legal para hacer una IVE (periodo base de las frecuencias en España), pasando por el comprendido entre el año 1986 y 2006 y, por último, el año 2007. Además, en la gráfica se ha incluido la distribución de los síndromes tras excluir el síndrome de Down (que muestra un gran

TABLA 1
DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS REGISTRADOS EN EL PERIODO ANALIZADO

GRUPOS	AÑO 2006 (a)		PERIODO 1980-2007	
	%	Nº	%	
Aislados	74,01	27.028	74,15	
Polimalformados	13,43	4.850	13,31	
Síndromes	12,96	4.570	12,54	
Total niños con defectos congénitos		36.448	100.-	

(a) Boletín del ECEMC 2007, Serie V, nº6, pág. 22.

impacto de descenso por las IVE). Todos los grupos muestran una tendencia de disminución estadísticamente muy significativa, cuya principal causa se considera que también es el impacto de las IVE de ciertos fetos con defectos.

Con objeto de analizar cómo es el tipo de presentación para los distintos defectos congénitos en el niño, se han seleccionado las mismas 17 malformaciones que se vienen estudiando en forma sistemática tanto en el ECEMC, como en conjunción con otros países de los cinco continentes¹² y se presentan en la Tabla 2. Como se puede observar, en lugar de los tres grandes grupos de presentación clínica aparece uno más, denominado **Secundarios**. Este grupo se refiere a aquellos defectos que en realidad no son alteraciones primarias (o intrínsecas) del desarrollo de esa estructura, sino que se producen como consecuencia de la presencia de otro defecto que sería, en realidad, la auténtica alteración del desarrollo. Por ejemplo, la fisura del paladar, que como se indica en la Tabla 2, se detectó en 1.042 niños, pero en 181 de ellos (17,4%) representa una alteración secundaria. Esto indica que se ha producido porque el feto tiene (en la mayoría de los casos) una micrognatia (que es la auténtica alteración del desarrollo embrionario-fetal), como consecuencia de la cual, la cavidad bucal es más pequeña, la lengua no cabe bien y ocupa el espacio del paladar, impidiendo que las valvas palatinas se fusionen

en la parte media. Este impedimento da lugar a un paladar fisurado, que no se debe a una alteración intrínseca del desarrollo del paladar, sino a que la lengua impidió físicamente su cierre. Por ello, la fisura del paladar adquiere la forma de "U" invertida, lo que permite diferenciarla de la que se produce cuando se debe a una alteración del cierre del paladar. Esta tiene una forma de "V" invertida, ya que el cierre normal se realiza desde la parte anterior hacia la posterior (Fig. 1).

Una información relevante de esta Tabla 2, es que permite conocer la frecuencia con la que cada uno de esos 17 defectos se presenta asociado o no a otros defectos en el mismo niño, y cuántos de esos niños tienen síndromes reconocibles. Estos datos son de gran utilidad para el diagnóstico prenatal, ya que cuando se identifica uno de estos defectos, saber la frecuencia con la que se presenta aislado en el niño o asociado a otras alteraciones, permite realizar una evaluación e información a los padres mucho más adecuada. Por ejemplo, si un ecografista detecta una gastrosquisis, la probabilidad de que el feto tenga otros defectos que no se identifiquen en la ecografía morfológica, es muy pequeña, ya que esta alteración se presenta aislada en el 94,3% de los casos. La situación contraria sería, por ejemplo, la detección de una anoftalmia, ya que en casi el 90% se presenta asociada a otros defectos congénitos.

GRÁFICA 1
DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA, EN TRES PERIODOS DE TIEMPO

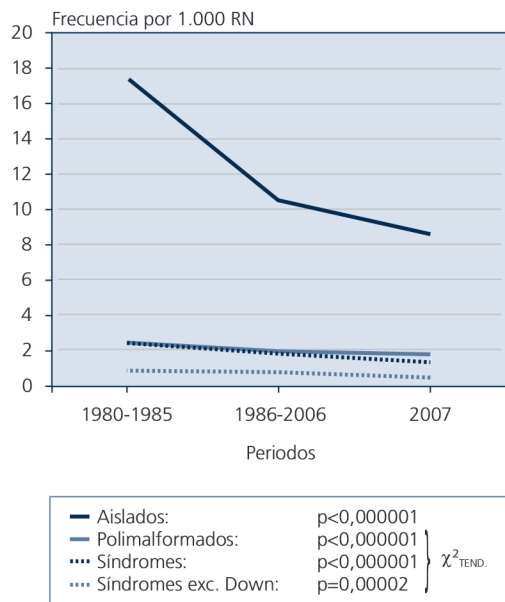
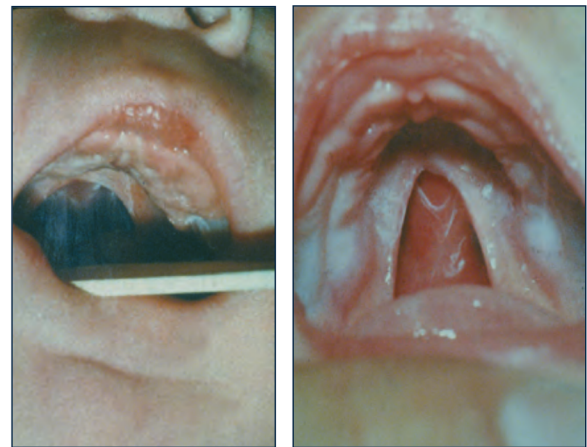


FIGURA 1. Forma de la fisura del paladar cuando es producido por una malformación y cuando es secundario (secuencial) a una retrognatia.



a) Forma en U invertida producida por una micrognatia (Secuencia de Pierre Robin)

b) Forma de V invertida por un proceso malformativo

TABLA 2

**DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA
(AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES). PERIODO: 1980 - 2007**

MALFORMACIÓN	AISLADOS (a)		SECUNDARIOS		POLIMALFORMADOS		SÍNDROMES		TOTAL (b)
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Anencefalia	286	87,7	1	0,3	35	10,7	4	1,2	326
Espina bífida	497	76,3	0	0,0	122	18,7	32	4,9	651
Encefalocele	50	36,2	0	0,0	56	40,6	32	23,2	138
Hidrocefalia	159	18,5	164	19,1	333	38,8	202	23,5	858
Anoftalmía o microftalmía	40	10,2	4	1,0	219	56,0	128	32,7	391
Anotia/Microtia (c)	200	58,3	0	0,0	111	32,4	32	9,3	343
Fisura paladar	490	47,0	181	17,4	242	23,2	129	12,4	1042
Labio leporino ± fis. paladar	908	73,0	1	0,1	210	16,9	124	10,0	1243
Atresia/estenosis de esófago	236	51,2	0	0,0	176	38,2	49	10,6	461
H. diafragmática	265	65,9	0	0,0	114	28,4	23	5,7	402
Atresia/estenosis de ano/recto	215	42,6	1	0,2	240	47,5	49	9,7	505
Hipospadias	3164	88,5	0	0,0	342	9,6	68	1,9	3574
Onfalocele	109	46,2	0	0,0	80	33,9	47	19,9	236
Gastroquisis	100	94,3	0	0,0	6	5,7	0	0,0	106
Reducción extremidades	689	49,8	7	0,5	442	31,9	246	17,8	1384
Defecto de la pared corporal (d)	2	5,4	5	13,5	30	81,1	0	0,0	37
Agnesia renal bilateral	45	52,9	0	0,0	36	42,4	4	4,7	85

(a): Aislados: Si el defecto considerado es el único que presenta el R.N., o se acompaña de un defecto menor, o de otros secundarios a él.

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

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

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

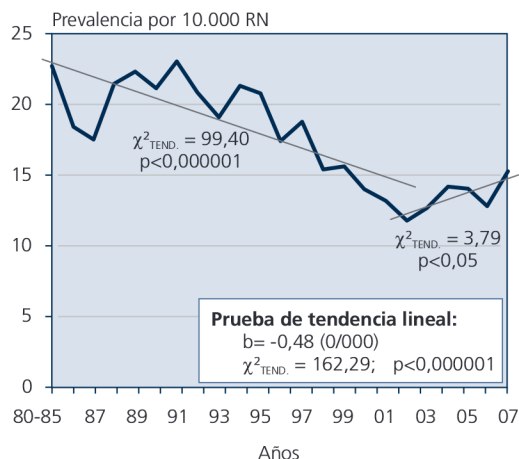
2. Evolución secular por tipo de presentación clínica

Aunque en la evolución secular de los distintos tipos de presentación clínica de los defectos congénitos influyen diferentes aspectos (conocimientos clínicos, disponibilidad de la información adicional necesaria, desarrollo tecnológico y las posibilidades de su utilización, el propio avance de la ciencia...), uno de los que más fuertemente la pueden afectar, es la posibilidad de realizar una IVE y la cada vez mayor resolución de los sistemas de ecografía prenatal. Ese efecto ya lo observamos en la Gráfica 1 para los tres tipos de presentación clínica. Sin embargo, debe ser mucho más intenso para los casos de malformaciones graves y de presentación multisistémica, como son las blastogénicas. Éstas se originan durante el desarrollo del blastocisto, que corresponde a las cuatro primeras semanas de gestación (o seis contando desde el primer día de la última regla). En este periodo se producen los esbozos de todos los órganos, por lo que las alteraciones del mismo van a dar lugar a malformaciones que son muy graves, muy frecuentemente letales, y con mucha frecuencia afectando a diferentes estructuras corporales.

En la Gráfica 2 se presenta la distribución secular de la frecuencia de defectos blastogénicos, en la que se observa

una disminución progresiva hasta el año 2002, que se ajusta a un modelo lineal y que es estadísticamente muy significativa. Sin embargo, desde el año 2002 hasta el 2007, se ha producido un incremento que ha llegado a alcanzar el lí-

GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LA FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON ALGÚN DEFECTO BLASTOGENICO



mite de la significación estadística ($p < 0,05$), con un incremento del año 2002 al 2007 de 3,58 puntos. La disminución de los años anteriores al 2003, es esencialmente reflejo de las IVE, mientras que aún no está clara la razón del incremento a partir del año 2002, aunque podría ser debido a los nacimientos de las mujeres inmigrantes. De hecho, en la Gráfica 3, se muestra la misma distribución pero separando los casos cuyos padres son autóctonos de los que son inmigrantes. Podemos observar que la distribución de estos defectos en el grupo de inmigrantes, que en los primeros años muestra grandes oscilaciones debido a que las muestras eran muy pequeñas, en los últimos años es más estable y está un poco por encima de la distribución de los españoles, en los que ahora el descenso es lineal y muy significativo ($p < 0,000001$). Este último incremento que se observa en los inmigrantes, aunque es pequeño, podría ser reflejo de su peor situación socio-sanitaria.

3. Análisis etiológico

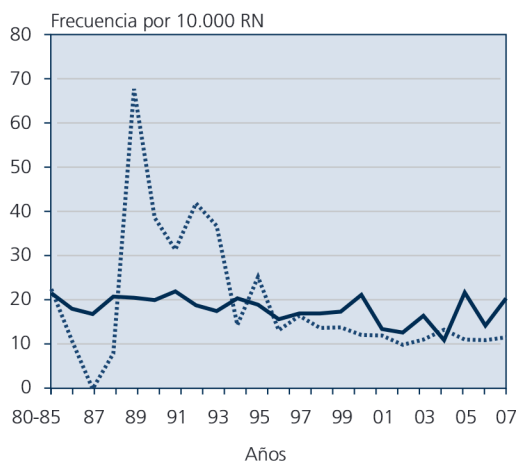
En la Gráfica 4, se muestra la distribución de los niños recién nacidos con distintos síndromes según su etiología. Nuevamente, las proporciones son prácticamente las mismas que las del año 2006. Si consideramos los cinco grupos

más frecuentes, las proporciones son de 70,26% para los síndromes *cromosómicos* (en el año 2006 fue de 70,36%), la de los síndromes *autosómicos dominantes* es de 7,48% (el año 2006, 7,43%), los *autosómicos recesivos* 6,94% (el año 2006, 7,09%), los *génicos de etiología desconocida* 6,24% (el año 2006, 6,12%), y las *embriofetopatías* 4,64% (el año 2006, 4,70%).

En la Gráfica 5 se muestra la evolución de la frecuencia del total de niños con síndromes autosómicos dominantes a lo largo del tiempo, junto con la distribución por separado de los que tenían y no tenían antecedentes familiares. Es de interés resaltar que el efecto del diagnóstico prenatal que se observa, es a expensas de los casos sin antecedentes familiares, que son los únicos que muestran un descenso estadísticamente significativo. Como ya hemos comentado en otras ocasiones, eso podría estar reflejando que en las familias en las que ya hay un caso, se producen menos IVE, posiblemente debido a que al estar más familiarizados con la patología que va a presentar el recién nacido, la valoran de forma diferente que en las que no hay antecedentes. La distribución entre los casos sin antecedentes familiares no muestra ajuste a una línea de descenso o de incremento, aunque las diferencias entre los distintos años (χ^2 ENTRE.), son estadísticamente significativas.

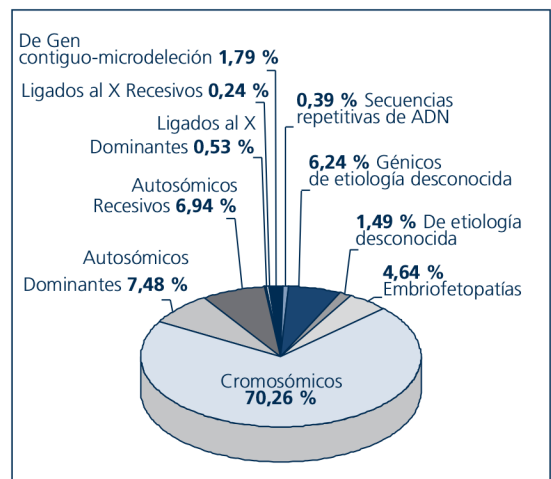
En la Gráfica 6, se presenta la distribución secular del total de síndromes autosómicos recesivos, y separados en aquéllos en los que los padres son parientes entre ellos, y en los que no lo son. En las tres distribuciones se observa una tendencia decreciente que es estadísticamente muy

GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LA FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON ALGÚN DEFECTO BLASTOGENÉTICO, SEGÚN PROCEDENCIA DE LOS PADRES



— PADRES ESPAÑOLES PADRES INMIGRANTES
Prueba de tendencia lineal:	Prueba de tendencia lineal:
$b = -0,52$ (0/000)	$b = -0,47$ (0/000)
$\chi^2_{TEND.} = 176,61$; $p < 0,000001$	$\chi^2_{TEND.} = 7,69$; $p < 0,006$

GRÁFICA 4
DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS DIAGNOSTICADOS CON SÍNDROMES SEGÚN SU ETIOLOGÍA (N=4.570 casos)



significativa. La Gráfica 7, corresponde a la distribución temporal del total de las embriofetopatías, junto con las correspondientes a los tres tipos más frecuentes. Excepto la producida por la diabetes materna, las otras muestran tendencias significativamente decrecientes a lo largo del tiempo. La causa del descenso es posiblemente debida a varios factores. Por un lado, como consecuencia de las IVE tras la exposición a esos factores, ya que su riesgo para el desarrollo embrionario y fetal es conocido, o por la detección prenatal de los fetos afectados. Por otro, debido al mayor conocimiento que va existiendo, no sólo entre el colectivo médico, sino entre la población general, tanto sobre factores de riesgo y medidas de prevención que hay que tener en cuenta desde que se planea un embarazo. Estos aspectos podrían explicar que descienda la frecuencia de embriofetopatías por tratamiento con anticonvulsivantes en politerapia, y debida a la exposición prenatal a alcohol, respectivamente.

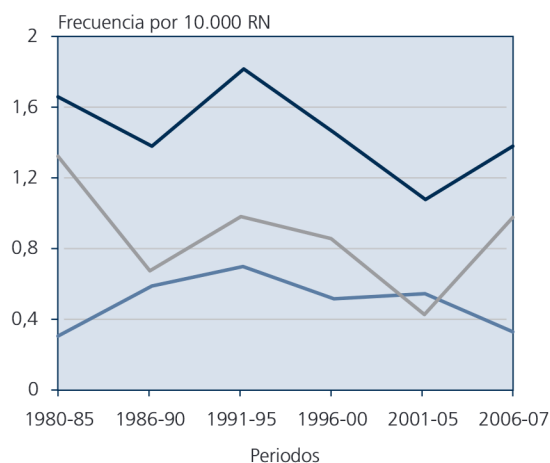
Al realizar la distribución de los niños por etiología, se sigue haciendo dentro las cuatro grandes categorías de causas: genética, ambiental, multifactorial, y desconocida (Tabla 3). No obstante, hay que tener presente que las frecuencias de los grupos con etiología conocida son estimaciones mínimas de su frecuencia real. Como dijimos al principio de este trabajo, el grupo de niños con causas desconocidas

incluye casos en los que por no contar aún con los resultados de ciertas pruebas complementarias, por haber fallecido, o resultar imposible conseguir información adicional, no se ha llegado a un diagnóstico final. A pesar de todo, los valores obtenidos en esta Tabla, son prácticamente iguales que los obtenidos en el Boletín del año pasado que incluía los datos hasta el año 2006⁸.

Como siempre, en las Tablas 4 a 9 se muestran las frecuencias de los distintos tipos etiológicos de síndromes siguiendo un mismo formato en todas ellas, que incluye el nombre del síndrome (por orden decreciente de su frecuencia en el ECEMC), su localización génica si se conoce (de acuerdo con la información obtenida de la base de datos "On-line Mendelian Inheritance in Man", en Julio de 2008)¹³, el número de casos registrados y su frecuencia en nuestra población por cada 10.000 nacimientos.

En las Tablas 4 y 5, se incluyen los síndromes autosómicos dominantes, y autosómicos recesivos; en la Tabla 6, los síndromes con otras etiologías génicas, que incluyen los de herencia ligada al cromosoma X, los de secuencias repetitivas de ADN, y los de causa génica de tipo no bien determi-

GRÁFICA 5
DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL
DE LOS SÍNDROMES AUTOSÓMICOS
DOMINANTES EN EL ECEMC



— Total: $\chi^2_{TEND.} = 3,81$; $p=NS$
 — En niños con antecedentes familiares del síndrome: $\chi^2_{TEND.} = 0,11$; $p=NS$
 — En niños sin antecedentes familiares del síndrome: $\chi^2_{TEND.} = 22,41$; $p=0,0004$

TABLA 3

**DISTRIBUCIÓN ETIOLÓGICA DE LOS RECIÉN NACIDOS
CON DEFECTOS CONGÉNITOS
IDENTIFICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA**

CAUSA	PERIODO 1980 - 2007	
	Nº	%
GENÉTICA		
Autosómica dominante	1959	5,37
Autosómica recesiva	647	1,78
Gen contiguo-microdelección	82	0,22
Sínd. Secuencias repetitivas de ADN	18	0,05
Otras etiologías génicas	1536	4,21
Cromosómica	3211	8,81
Total de causa genética	7453	20,45
AMBIENTAL		
Alcohol	44	0,12
Diabetes	57*	0,16
Infecciones	34	0,09
Medicamentos	76*	0,21
Otros factores ambientales	239	0,66
Total de causa ambiental	449*	1,23
MULTIFACTORIAL	7551	20,72
CAUSA DESCONOCIDA	20995	57,60
GRAN TOTAL	36448	100.-

(*): Un Recién Nacido tiene Embriofetopatía por diabetes materna y por exposición prenatal a Carbamazepina.

TABLA 4

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2007)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Acondroplasia	4p16.3	55	0,233
Síndrome de Crouzon	10q26	24	0,102
Enanismo tanatofórico.....	T-I:4p16.3	23	0,098
Síndrome de Apert.....	10q26	20	0,085
Síndrome de Treacher-Collins	5q32-q33.1	18	0,076
Síndrome de Adams-Oliver.....	--	14	0,059
Disostosis cleido-craneal	6p21	11	0,047
Síndrome de Townes-Bröcks.....	16q12.1	10	0,042
Enanismo campomélico	17q24.3-q25.1	9	0,038
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville)	9q34; 12q14; 16p13.3	9	0,038
Síndrome de Waardenburg tipo no determinado	I:2q35; IIA:3p14.1-p12.3; IIB:1p21-p13.3; IIC:8p23; IID:8q11	8	0,034
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante)	7q22.1; 17q21.31-q22	7	0,030
Síndrome de Pfeiffer	8p11.2-p11.1; 10q26	7	0,030
Síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicanthus	T-1:3q23	5	0,021
Síndrome de Greig	7p13	5	0,021
Síndrome de Holt-Oram	12q24.1	5	0,021
Síndrome de Noonan	12q24.1	5	0,021
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A (Gordon)	--	4	0,017
Braquidactilia tipo C.....	20q11.2	4	0,017
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado.....	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,017
Síndrome de Beals	5q23-q31	4	0,017
Acondrogénesis tipo II	12q13.11-q13.2	3	0,013
Braquidactilia tipo B.....	9q22	3	0,013
Displasia espándilo-epifisaria dominante tipo no determinado	12q13.11-q13.2	3	0,013
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	17q11.2	3	0,013
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II A	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,013
Síndrome de Freeman-Sheldon (Artrogriposis distal DA2A)	17p13.1	3	0,013
Síndrome de Hay-Wells	3q27	3	0,013
Síndrome de Kingston	--	3	0,013
Síndrome de Marfan (aracnodactilia)	15q21.1	3	0,013
Síndrome de Saethre-Chotzen	7p21; 10q26	3	0,013
Síndrome de Van Der Woude	I:1q32-q41; II:1p34	3	0,013
Braquidactilia tipo A-1	2q33-q35; 5p13.3-p13.2	2	0,008
Poliquistosis renal del adulto.....	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	2	0,008
Síndrome de microftalmía-catarata.....	T-1:16p13.3; T-4:22q11.2-q13.1	2	0,008
Síndrome de Stickler tipo no determinado	T-I:12q13.11-q13.2; T-II:1p21; T-III:6p21.3	2	0,008
Síndrome de Waardenburg tipo I	2q35	2	0,008
Síndrome MMT (Feingold) (microcefalia, fístula traqueoesofágica y alteraciones de manos).....	2p24.1	2	0,008
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo no determinado.....	--	1	0,004
Adisplasia urogenital	10q11.2; 22q13.31	1	0,004
Albinoidismo	--	1	0,004
Atelosteogénesis tipo I.....	I:3p14.3	1	0,004
Branquio-oto displasia	2:1q31; 3:14q23	1	0,004
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	20q13.11	1	0,004
Disostosis espándilo-costal.....	--	1	0,004
Displasia de Kniest	12q13.11-q13.2	1	0,004
Enfermedad de Rendu-Osler tipo 2.....	12q11-q14	1	0,004
Epidermolisis bullosa autosómica dominante de tipo no determinado	--	1	0,004
Epidermolisis bullosa simple	T-1:8q24; T-2:12q13; 17q12-q21	1	0,004
Epidermolisis bullosa simple tipo II (Koebner)	17q12-q21; 12q13	1	0,004
Eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa	12q13; 17q21-q22	1	0,004
Ictiosis vulgar o simple	1q21	1	0,004

(Sigue)

TABLA 4 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2007)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Pseudoartrosis de clavícula	--	1	0,004
Síndrome branquio-óculo-facial	6p24	1	0,004
Síndrome branquio-oto-renal	8q13.3	1	0,004
Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC)	7q34	1	0,004
Síndrome de Aase	19q13.2; 8p23.3-p22	1	0,004
Síndrome de aniridia tipo I	--	1	0,004
Síndrome de aniridia-plus	--	1	0,004
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	--	1	0,004
Síndrome de ectrodactilia + alteraciones ectodérmicas, de tipo no determinado, autosómico dominante	--	1	0,004
Síndrome de exostosis múltiples tipo no determinado	T-I:8q24.11-q24.13; T-II:11p12-p11; T-III*:19p	1	0,004
Síndrome de Gordon (camptodactilia, paladar hendido y pie zambo) ..	--	1	0,004
Síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar	T-I:3q13.3-q21; T-II:19p13.3; T-III:19q13	1	0,004
Síndrome de Klein-Waardenburg	2q35	1	0,004
Síndrome de Laurin-Sandrow	14q13	1	0,004
Síndrome de mano-pie-genital	7p15-p14.2	1	0,004
Síndrome de afalanga, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcef., inteligencia en el límite (descrito por Martínez-Frías)	--	1	0,004
Síndrome de Muenke	4p16.3	1	0,004
Síndrome de paquioniquia	T-1,T-2:12q13; 17q12-q21	1	0,004
Síndrome de Proteus	10q23.31	1	0,004
Síndrome de pterigium poplíteo	1q32-q41	1	0,004
Síndrome de Sorsby	22q12.1-q13.3	1	0,004
Síndrome descrito por Hoyme	--	1	0,004
Síndrome descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia)	1q42.2-q43	1	0,004
Síndrome EEC tipo no determinado	T-1:7q11.2-q21.3; T-3*:3q27	1	0,004
Triada de Currarino	7q36	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSOMICOS DOMINANTES		335	1,421

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

nado. Este año se ha añadido una nueva tabla (Tabla 7) en la que se incluyen los 89 casos con síndromes que se han reconocido como de microdelección, de genes contiguos, o disomía uniparental. Por tanto, al incluir esos síndromes en una tabla nueva, los totales que figuran al final de todas las tablas del resto de síndromes, son menores que los que incluían las mismas tablas en los Boletines de los últimos años. En la Tabla 8 se distribuyen los diferentes tipos de síndromes, o entidades, de etiología desconocida, y en la Tabla 9 los distintos tipos de embriofetopatías identificados.

Dado que cada tipo de síndrome se ha clasificado según su modo de herencia, hay síndromes que por tener una etiología heterogénea, se encuentran en diferentes tablas, por ejemplo, los síndromes de epidemolisis bullosa, o las acrocéfalo-sindactilias, que son de diferentes tipos clínicos

y etiológicos. Por ello, con objeto de conocer la frecuencia en nuestra población de cada uno de los grandes tipos, independientemente de sus etiologías, se han reagrupado (Tabla 10), de forma que conozcamos el total de cada grupo, sin tener en cuenta tipo o etiología. De esta forma, podemos observar que el grupo de las acrocéfalo-sindactilias, y el de las osteogénesis imperfectas son los más frecuentes, seguidos por las ictiosis (aunque con la mitad de la frecuencia), por la poliquistosis renal, la epidermolisis bullosa y el síndrome velo-cardio-facial. Esta tabla es importante porque nos ofrece una información de gran utilidad para la planificación de las medidas asistenciales y sociales. Hay que tener presente que la gran mayoría de estos síndromes, causan una discapacidad importante y de por vida, además de dependencia en muchos de ellos.

TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2007)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Síndrome adrenogenital.....	6p21.3	39	0,165
Poliquistosis renal infantil.....	6p21.1-p12	28	0,119
Síndrome de Meckel-Gruber.....	T-1:17q23; T-2*:11q13; T-3*:8q21.13-q22.1; T-4:12q21.3	17	0,072
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.....	11q12-q13	13	0,055
Síndrome de Ellis Van Creveld.....	4p16	9	0,038
Síndrome de Jeune.....	15q13	9	0,038
Síndrome de Walker-Warburg.....	9q31; 9q34.1; 19q13.3; 14q24.3; 22q12.3-q13.1	9	0,038
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR.....	14q11.2	8	0,034
Síndrome de cerebro-hepato-renal (Zellweger).....	1; 1q22; 1p36.2; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22; 12p13.3; 22q11.2	8	0,034
Síndrome de Fraser (Criptoftalmos).....	4q21; 13q13.3	8	0,034
Fibrosis quística (mucoviscidosis).....	7q31.2; 19q13.1	7	0,030
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado.....	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.2-q12;16q24.3; T-III:9p23; T-IV:5p13.3	6	0,025
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva.....	11p11.2-p11.1	6	0,025
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR).....	1q21.1	6	0,025
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado.....	17q12-q21	5	0,021
Síndrome de Casamassima.....	--	5	0,021
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr).....	--	5	0,021
Condrosplasia punctata rizomélica recesiva.....	T-1:6q22-q24; T-2:1q42; T-3*:2q31	4	0,017
Disostosis espondilo-torácica (Jarcho Levin).....	T1:19q13	4	0,017
Displasia mesomélica tipo Langer.....	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	4	0,017
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado.....	1q31; 3p21.3	4	0,017
Hipoplasia pontocerebelosa tipo I.....	--	4	0,017
Síndrome de Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica).....	17q11-qter; crom 2	4	0,017
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo.....	5q12.2-q13.3	4	0,017
Enanismo diastrófico.....	5q32-q33.1	3	0,013
Epidermolisis bullosa tipo II (de la unión), subtipo no determinado.....	18q11.2;17q11-qter;1q32;1q25-q31;10q24.3	3	0,013
Gangliosidosis GM1.....	3p21.33	3	0,013
Hipofosfatasa.....	1p36.1-p34	3	0,013
Ictiosis eritrodérmica no bullosa autosómica recesiva.....	17p13.1; 14q11.2	3	0,013
Síndrome CDG (Defecto congénito de glicosilación) tipo no determinado.....	1A:16p13.3-p13.2;1B:15q22-qter;1C:1p22.3 1D:3q27;1E:20q13.13;1F:17p13.1-p12;1G:22q13.33 1H:11pter-p15.5 1I:9q22 1J:11q23.3 1K:16p13.3 1L:11q23;1M:9q34.11 1N:15q15.1,3p21.1; 2A:14q21 2B:2p13-p12 2C:11q.2 2D:9p13 2E:16p 2F:6q15 2G:17q25.1 2H:16q22.1	3	0,013
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo no determinado.....	--	3	0,013
Síndrome de Peters-Plus.....	--	3	0,013
Acidemia metilmalónica.....	6p21	2	0,008
Anemia de Fanconi tipo no determinado.....	T-A:16q24.3;T-B:Xp22.31;T-C:9q22.3;T-D1:13q12.3; T-D2:3p25.3;T-E*:6p22-p21;T-F*:11p15;T-G*:9p13; T-I:15q25-q26;T-J:17q22;T-L:2p16.1; T-M:14q21.3;T-N:16p12	2	0,008
Asociación Phaces (Síndrome de Pascual-Castroviejo).....	--	2	0,008
Disostosis espondilocostal recesiva de tipo no determinado.....	I:19q13; II:15q26.1; III:7p22	2	0,008
Ictiosis recesiva de tipo no determinado.....	I:14q11.2; II:2q34; III:19p13.12; IV:17p13.1	2	0,008
Leprechaunismo.....	19p13.2	2	0,008
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva.....	1q42.1	2	0,008
Osteogénesis imperfecta tipo II Autosómica Recesiva.....	--	2	0,008
Síndrome acrocallosal.....	7p13	2	0,008
Síndrome C (trigonocefalia de Opitz).....	3q13.13	2	0,008
Síndrome de Bowen-Conradi.....	12p13.3	2	0,008
Síndrome de costilla corta-polidactilia descrito por Martínez-Frías.....	--	2	0,008
Síndrome de Fanconi (Pancitopenia).....	16q24.3	2	0,008

(Sigue)

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2007)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Síndrome de Martínez-Frías (fístula traqueoesofágica, anomalías gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino)	--	2	0,008
Síndrome de Kartagener	9p21-p13,7p21; 5p15-p14	2	0,008
Síndrome de Neu-Laxova	--	2	0,008
Síndrome de persist. deriv. müllerianos, linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anom. renales y craneof.)	--	2	0,008
Síndrome de Robinow autosómico recesivo	9q22	2	0,008
Síndrome de Saldino-Noonan.....	--	2	0,008
Síndrome descrito por Cumming	--	2	0,008
Acidosis láctica	2p11.2	1	0,004
Acondrogénesis tipo I-A.....	--	1	0,004
Defecto congénito de glicosilación tipo I (subtipo no determinado)	1A:16p13.3-p13.2; 1B:15q22-qter; 1C:1p22.3; 1D:3q27;20q13.13; 1F:17p13.1-p12; 1G:22q13.33; 1H:11pter-p15.5; 1I:9q22; 1J:11q23.3; 1K:16p13.3; 1L:11q23; 1M:9q34.11; 1N:15q15.1,3p21.1	1	0,004
Dermopatía restrictiva de tipo no determinado Autosómica Recesiva ..	--	1	0,004
Displasia cifomélica	--	1	0,004
Displasia ectodérmica recesiva de tipo no determinado	--	1	0,004
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama	9q31	1	0,004
Enfermedad de Gaucher (Glicosfingolipidosis)	I,II,III:1q21	1	0,004
Enfermedad de Niemann-Pick	11p15.4-p15.1; 14q24.3; 18q11-q12	1	0,004
Epidermolisis bullosa distrófica tipo Hallopeau-Siemens	3p21.3	1	0,004
Fibrocondrogénesis	--	1	0,004
Glicogenosis tipo II (enfermedad de Pompe)	17q25.2-q25.3	1	0,004
Hiperglicemia no cetónica	16q24; 9p22; 3p21.2-p21.1	1	0,004
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe)	--	1	0,004
Ictiosis tipo feto arlequin	2q34	1	0,004
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	2q22	1	0,004
Mucopolisidosis tipo II (Enfermedad de Leroy)	12q23.3	1	0,004
Mucopolisacaridosis tipo IH (Hurler)	4p16.3	1	0,004
Síndrome COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético).....	I:10q11; *II:19q13.2-q13.3; III:13q33; *IV:19q13.2-q13.3	1	0,004
Síndrome de Aicardi-Goutieres.....	1,5:3p21.3-p21.2; 2:13q14-q21; 3:11q13.2; 4:19p13.13	1	0,004
Síndrome de atresia intestinal tipo Apple-Peel, anomalías oculares y microcefalia	--	1	0,004
Síndrome de Bartsocas-Papas (Pterigium poplíteo recesivo letal)	--	1	0,004
Síndrome de Carpenter	6p11	1	0,004
Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen / Smith-McCort	18q12-q21.1	1	0,004
Síndrome de esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos	--	1	0,004
Síndrome de Fryns	--	1	0,004
Síndrome de Johanson-Blizzard	15q15-q21.1	1	0,004
Síndrome de Joubert-Boltshauser	I:9q34.3; II:11p12-q13.3; III:6q23.3; IV:2q13; V:12q21.3; VI:8q21.13-q22.1; VII:16q12.2	1	0,004
Síndrome de Kaufman-McKusick - hidrometrocolpos - polidactilia.....	20p12	1	0,004
Síndrome de Larsen (autosómico recesivo)	--	1	0,004
Síndrome de Mulibrey	17q22-q23	1	0,004
Síndrome de Ritscher-Schinzel	--	1	0,004
Síndrome de Rogers (atresia de esfago+anofthalmía)	3q26.3-q27	1	0,004
Síndrome de Schwartz-Jampel	1p36.1	1	0,004
Síndrome de Shwachman	7q11	1	0,004
Síndrome de "cartilage-hair hypoplasia" (McKusick).....	9p21-p12	1	0,004
Síndrome hidroletalus	11q24.2	1	0,004
Síndrome micro	2q21.3	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSOMICOS RECESIVOS		318	1,349

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

TABLA 6

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2007)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Condrodisplasia de tipo no determinado	--	80	0,339
Síndrome de Brachmann-De Lange.....	I:5p13.1; II:Xp11.22-p11.21; III:10q25	21	0,089
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado) ..	7q22.1; 17q21.31-q22	19	0,081
Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber	8q22.3	19	0,081
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2-q13.3	18	0,076
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con modo de herencia no determinado	--	16	0,068
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,051
Incontinencia pigmentaria	Xq28	10	0,042
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	9	0,038
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado) ..	--	9	0,038
Síndrome de Cayler con región 22q11.2 no estudiada	--	7	0,030
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado	--	7	0,030
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado	--	7	0,030
Albinismo tipo no determinado	--	6	0,025
Síndrome de Opitz-GBBB	22q11.2	5	0,021
Síndrome de Larsen (modo de herencia no determinado)	3p14.3	5	0,021
Artrogriposis múltiple distal	I:9p13.2-p13.1; II:11p15.5,17p13.1	5	0,021
Condrodisplasia punctata tipo no determinado	--	4	0,017
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	--	4	0,017
Displasia ectodérmica tipo no determinado	--	4	0,017
Distrofia muscular de tipo no determinado	--	4	0,017
Síndrome oro-facio-digital I	Xp22.3-p22.2	3	0,013
Síndrome de Goltz	Xp11.23	3	0,013
Síndrome de Aicardi.....	Xp22	3	0,013
Condrodistrofia punteada 2 ligada a X dominante (S. de Conradi-H nermann).....	Xp11.23-p11.22	3	0,013
Síndrome miop tico no definido	--	3	0,013
Síndrome óculo-cerebro-renal (Lowe).....	Xq26.1	2	0,008
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	--	2	0,008
Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada a X recesiva	Xq12-q13.1	2	0,008
Enanismo mesomélico de tipo no determinado	--	2	0,008
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia no determinado)..	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,008
Displasia espínulo-epifisaria de tipo no determinado	--	2	0,008
Disostosis acrofacial tipo no determinado	--	2	0,008
Síndrome de Nager	9q32	2	0,008
Displasia espínulo-epi-metáfisaria de tipo no determinado	--	2	0,008
Síndrome pterigium múltiple letal.....	2q33-q34,2q24-q32	2	0,008
Síndrome de Aarskog.....	Xp11.21	1	0,004
Síndrome oto-palato-digital tipo I.....	Xq28	1	0,004
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	T-1:Xq26; T-2:Xp22; Xp22.3-p22.2	1	0,004
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares.....	--	1	0,004
ligado a X recesivo	1:Xq12-q21.31; 2:Xq28; 3,5:Xp22.3;		
Síndrome FG	4:Xp11.4-p11.3	1	0,004
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	Xp22.3	1	0,004
Insensibilidad parcial a los androgenos	Xq11.q12	1	0,004
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo no determinado	I:17q21.31-q22;9q34.2-q34.3;2q31; II:9q34.2-q34.3;III:6p21.3;2q31;IV:2q31;VI:1p36.3-p36.2; VII:5q23;17q21.31-q22;7q22.1;X:2q34	1	0,004
Síndrome de Kabuki "Make-up"	--	1	0,004
Síndrome de Hallermann-Streiff	--	1	0,004
Síndrome de Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípico con sordera) tipo no determinado	--	1	0,004
Síndrome de VATER+Hidrocefalia	10q23.31	1	0,004
Síndrome de Cayler sin microdelección en región 22q11.2	--	1	0,004

(Sigue)

TABLA 6 (Continuación)

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2007)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Enfermedad de depósito lipídico de tipo no determinado	--	1	0,004
Displasia craneotelenférica	--	1	0,004
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	--	1	0,004
Síndrome de Silver-Russell	7p11.2; 11p15.5	1	0,004
Síndrome de Robinow (modo de herencia no determinado).....	--	1	0,004
Defecto en la cadena respiratoria mitocondrial	--	1	0,004
Displasia metatrófica de tipo no determinado	--	1	0,004
Síndrome del pulgar aducto (modo de herencia no determinado)	--	1	0,004
Miopatía miotubular	1:Xq28; 9p13.2,12q21,3p25.3; 2q14	1	0,004
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) (modo de herencia no determinado), subtipo no determinado.....	3p21.3; 11q22-q23	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica de tipo no determinado	--	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica no bullosa con herencia no determinada.....	--	1	0,004
Síndrome de desorganización	--	1	0,004
Variante de síndrome de Adams-Oliver	--	1	0,004
Síndrome de Gollop	--	1	0,004
Disostosis frontonasal acromélica	--	1	0,004
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowski)	--	1	0,004
Síndrome oro-facio-digital tipo no determinado	--	1	0,004
Síndrome de Coffin-Siris.....	--	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS	338	1,434	

T: Tipo

(*): Imprinting genómico, Herencia ligada al cromosoma X, Síndromes de gen contiguo-microdelección, Síndromes de secuencias repetitivas de ADN y Causa génica de tipo no determinado.

TABLA 7

SÍNDROMES DE GEN CONTIGUO-MICRODELECCIÓN, DISOMÍA UNIPARENTAL O IMPRINTING GENÓMICO, POR 10.000 RN (1980-2007)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Con estudio molecular	Total.	Por 10.000
Síndrome de Wiedemann-Beckwith	11p15.5; 5q35	3	30	0,127
Espectro velo-cardio-facial (Total)		25	28(*)	0,119
- con microdelección en región 22q11.2	22q11.2	21	21(**)	0,089
- con estudio de la microdelección negativo		4	4	0,017
- sin estudio de la microdelección		0	3	0,013
Síndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3; 22q13	0	13	0,055
Síndrome de Prader-Willi	15q11-q13; 15q12	7	7	0,030
Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3	5	5	0,021
Síndrome de Werdnig-Hoffmann con mutación en 5q	5q12.2-q13.3	2	2	0,008
Síndrome de Williams con microdelección 7q	7q11.23	2	2	0,008
Síndrome trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion)	8q24.11-q24.13	0	1	0,004
Síndrome de Cayler con microdelección en región 22q11.2	22q11.2	1	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES DE GEN CONTIGUO-MICRODELECCIÓN, DISOMIA UNIPARENTAL O IMPRINTING GENÓMICO		45	89	0,378

(*): Total de casos con Espectro velo-cardio-facial (incluye los tres grupos siguientes)

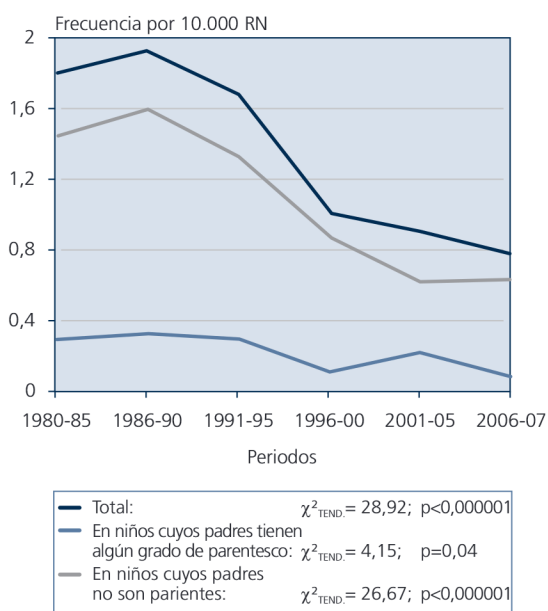
(**): 15 casos estudiados con Sonda D22S75; 1 caso estudiado con Sonda D22S75 y D22S944; 1 caso estudiado con Sonda D22S75 y TUPLE1; 1 caso estudiado con Sonda TUPLE1; 3 casos sin especificar el tipo de sonda empleada

TABLA 8

SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980-2007)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Síndrome FFU ("femoral, fibular, ulnar defects")	--	16	0,068
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen)	--	7	0,030
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn	--	6	0,025
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado	--	6	0,025
Artrogriposis múltiple congénita	--	6	0,025
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética	--	5	0,021
Síndrome de sobrecrecimiento asimétrico de tipo no determinado	--	4	0,017
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia	--	4	0,017
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium	--	3	0,013
Síndrome FH-UF ("femoral hypoplasia - unusual face")	--	2	0,008
Síndrome de Sturge-Weber	--	1	0,004
Pseudotrisomía 13	--	1	0,004
Facomatosis pigmento-queratósica con rabdomiosarcoma	--	1	0,004
Síndrome de Piepkorn	--	1	0,004
Síndrome de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita	--	1	0,004
Síndrome de fusión esplenogonadal	--	1	0,004
Síndrome de Marshall-Smith	--	1	0,004
DK focomelia	--	1	0,004
Síndrome de Barber-Say	--	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA		68	0,289

**GRÁFICA 6
DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL
DE LOS SÍNDROMES AUTOSÓMICOS
RECESIVOS EN EL ECEMC**



**GRÁFICA 7
DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL DE LAS
EMBRIOFETOPATÍAS MÁS FRECUENTES
EN EL ECEMC**

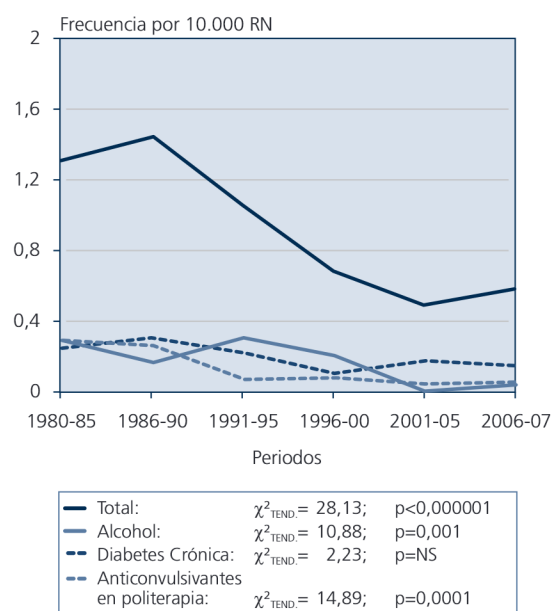


TABLA 9

EMBRIOFETOPATIAS POR 10.000 RN (1980-2007)

	Nº.	Por 10.000
Embriofetopatía por diabetes crónica	44	0,187
Embriofetopatía por alcohol	40	0,170
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia)	29	0,123
Embriofetopatía por ácido valproico	27	0,115
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?).....	13*	0,055
Embriofetopatía por citomegalovirus	11	0,047
Embriofetopatía por rubeola	8	0,034
Embriofetopatía por sífilis (lúes)	6	0,025
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	4	0,017
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado	4	0,017
Embriofetopatía por toxoplasma	4	0,017
Embriofetopatía por carbamazepina.....	3*	0,013
Embriofetopatía por difenilhidantoina	3	0,013
Embriofetopatía por mezcla de alcohol, drogas y otros hábitos tóxicos, incluyendo tabaco.....	3	0,013
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas	3	0,013
Embriofetopatía por carbimazol	2	0,008
Bocio congénito por tratamiento antitiroideo	1	0,004
Embriofetopatía por alcohol y sífilis.....	1	0,004
Embriofetopatía por ergotamina	1	0,004
Embriofetopatía por hipertermia	1	0,004
Embriofetopatía por litio	1	0,004
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital	1	0,004
Embriofetopatía por varicela.....	1	0,004
Embriofetopatía por yoduros	1	0,004
Fetopatía por lupus	1	0,004
TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS	212	0,899

(*): Un Recién Nacido tiene Embriofetopatía por diabetes gestacional y por exposición prenatal a carbamazepina.

TABLA 10

ESTIMACIÓN MÍNIMA DE LA PREVALENCIA GLOBAL AL NACIMIENTO DE DETERMINADOS SÍNDROMES DE LOS QUE EXISTEN VARIOS TIPOS CLÍNICOS Y/O ETIOLÓGICOS

	Nº.	Por 10.000
Acrocéfalo-sindactilia	64	0,272
Osteogénesis imperfecta	58	0,246
Ictiosis	42	0,178
Poliquistosis renal.....	30	0,127
Epidermolisis bullosa	29	0,123
Síndrome velo-cardio-facial	28	0,119
Distrofias musculares	23	0,098
Artrogriposis múltiple.....	22	0,093
Albinismos.....	13	0,055
Condrosplasia punctata.....	13	0,055
Hipoquinesia inespecífica	12	0,051
Síndrome de Waardenburg	10	0,042
Braquidactilia	9	0,038
Síndrome de Cayler	9	0,038
Síndrome oro-facio-digital	9	0,038
Disostosis espéndilo-costal/torácica	7	0,030
Displasia ectodérmica	7	0,030
Miopatía	7	0,030
Síndrome de costilla corta-polidactilia.....	7	0,030
Displasia mesomélica	6	0,025
Síndrome de Larsen	6	0,025
Síndrome de Werdnig-Hoffmann	6	0,025
Displasia espéndilo-epifisaria	5	0,021
Acondrogénesis.....	4	0,017
Defecto congénito de glicosilación	4	0,017
Hipoplasia pontocerebelosa	4	0,017
Dermopatía restrictiva	3	0,013
Gangliosidosis	3	0,013
Síndrome de Robinow	3	0,013
Enfermedad de depósito lipídico.....	2	0,008
Atelosteogénesis	1	0,004
Glicogenosis	1	0,004
Mucopolisacaridosis.....	1	0,004
Síndrome de exostosis múltiples	1	0,004

4. Análisis por sistemas afectados

En la Tabla 11, se muestran el total de niños con defectos congénitos del Registro distribuidos por sistema orgánico o área afectados, y por tres periodos de tiempo. De esta forma se pueden determinar cuáles son los sistemas más afectados y, en su caso, el efecto del diagnóstico prenatal seguido de una IVE en cada uno. Los distintos sistemas/áreas han sido ordenados por frecuencia decreciente según los datos registrados en el último período (año 2007), siendo el primer período el basal de la frecuencia en nuestro país. En la Tabla 11, se observa que el orden de frecuencia de los sistemas/áreas afectados se mantiene prácticamente igual en los tres periodos de tiempo establecidos. Sin em-

bargo, mientras que el músculo-esquelético, muestra una tendencia descendente a lo largo del tiempo, los dos siguientes (el sistema nervioso, y reproductor), sólo disminuyen desde el segundo período al tercero. Por el contrario, los tres siguientes en frecuencia (circulatorio, excretor y digestivo) incrementan su frecuencia a lo largo del tiempo, e igual aunque con menor impacto y más oscilaciones, el respiratorio y el de metabolismo-endocrino.

Estas variaciones entre sistemas indican que la facilidad para su detección prenatal es diferente para los defectos incluidos en cada uno y a lo largo del tiempo. Por ello, el impacto de las IVEs es diferente para cada uno no sólo a lo largo del tiempo, sino posiblemente entre los diferentes hospitales.

TABLA 11

DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR SISTEMAS AFECTADOS

SISTEMA / ÁREA(*)	1980-1985		1986-2006		2007	
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%
Musculo-esquelético	5183	61,06	14086	52,64	552	45,92
Sistema Nervioso	2169	25,55	6936	25,92	273	22,71
Reproductor	1027	12,10	4044	15,11	177	14,73
Circulatorio	346	4,08	3172	11,85	158	13,14
Excretor	243	2,86	1907	7,13	112	9,32
Digestivo	376	4,43	1525	5,70	82	6,82
Respiratorio	254	2,99	1124	4,20	42	3,49
Metabolismo y Endocrino	94	1,11	462	1,73	17	1,41
Total R.N. con Def.Congénitos*..	8488*		26758*		1202*	

* Los Totales no corresponden a la suma de RN por áreas dentro de cada periodo de tiempo, ya que un mismo RN puede tener varias áreas afectadas.

5. Análisis por diferentes grupos étnicos de nuestro país

Antes de entrar a comentar este apartado, vamos a hacer una breve exposición sobre la consideración que nos lleva a la utilización de "grupo étnico" en lugar de utilizar "grupo racial o raza".

El concepto de la palabra **raza**, que en Zoología se utilizaba para referirse a los grupos en los que se subdividen las especies, al ser utilizada en los seres humanos se empleó para diferenciar caracteres biológicos visibles, como color de la piel y variaciones morfo-métricas e, incluso, la propia identidad, aunque luego se fue ampliando para tratar de incluir también los genes. Sin embargo, para los antropólogos del siglo XIX, la **raza** era un concepto central de su disciplinal. Así, el fundador de la Sociedad Antropológica de Londres, James Hunt (1866), consideraba que las razas humanas mostraban también diferencias psicológicas y morales muy marcadas. A pesar de todo, y a lo largo de los tiempos, no ha existido un acuerdo general en cuanto a su definición conceptual. Más aún, desde los años 40 del siglo pasado, y después de la Segunda Guerra Mundial, quedó patente cómo una determinada "conceptualización" (perversa) de la palabra raza había sido utilizada para dar legitimidad a la discriminación, esclavitud, genocidio... de grupos humanos. Situación que se tradujo en un fuerte rechazo, incluso por parte de muchos científicos de diferentes áreas; rechazo que aún persiste, al menos, entre ciertos grupos de población. Por otra parte, durante todo el siglo pasado, y aún en la actualidad, no se ha llegado a un acuerdo sobre el significado de su aplicación a los seres humanos, ni siquiera entre los antropólogos, biólogos, genetistas, evolucionistas, psicólogos, zóoólogos, y otros muchos científicos e inte-

lectuales. Es más, ni tras la secuenciación del genoma humano se ha llegado a un acuerdo entre los genetistas moleculares. Los que han trabajado en el desciframiento del código genético sostienen que en los hombres sólo hay una raza, la humana, aunque hay otros grupos que insisten en que hay tres.

Por todo esto, hemos preferido utilizar el término "grupo étnico", no porque consideremos que sea el más adecuado (también existe controversia en su significado), sino porque creemos que puede tener menos connotaciones peyorativas.

En el año 1998, publicamos un estudio sobre los datos del ECEMC¹⁴, en el que se analizaba si la frecuencia de una serie de defectos congénitos era diferente en los distintos grupos étnicos que ya se identificaban en nuestros datos. Los resultados mostraron que ciertos defectos congénitos eran más frecuentes en unos grupos que en otros, una vez que controlamos diferentes factores de confusión. Dado que entonces los tamaños de las muestras eran pequeños (el más frecuente era el grupo de gitanos, constituido por 490 niños, y 210 niños eran del resto de grupos), hemos analizado el porcentaje de cada uno de los defectos que entonces identificamos, por los distintos grupos que tenemos registrados hasta el año 2007, que supone un total de 3.772 casos.

En la Tabla 12, se muestran los datos empíricos por defectos y grupos étnicos, y en la Tabla 13 por sistemas para los distintos grupos étnicos. En las tablas hemos separado el grupo de blancos en aquéllos que son españoles autóctonos y los que proceden de fuera (extranjeros). No hemos efectuado un análisis estadístico de los datos, porque cuando se distribuyen los casos por defectos, los números son aún pequeños. Pero nos parece que puede ser útil saber cómo

mo se distribuyen. De hecho, podemos comentar que en el trabajo que se publicó anteriormente, el onfalocelo y la agenesia renal eran más frecuentes en el grupo de Árabes que en el de Blancos, y en la Tabla 12 podemos observar que la mayor frecuencia muestral de niños con esos dos defectos se observa los Árabes. Igual ocurre con la polidactilia, que es más frecuente en la etnia negra de todo el mundo, y que también se observa en los casos del ECEMC (Tabla 12).

Por último, en la Gráfica 8 se muestra la distribución de los niños con defectos congénitos por grupo étnico, separando los blancos entre los autóctonos y extranjeros. Sin embargo, como los dos grupos de etnia blanca son los más numerosos, en la Gráfica 9, se presenta la distribución sólo de los distintos grupos étnicos no blancos.

Comentarios

Durante los últimos 30 años, el ECEMC, ha venido publicando los resultados del análisis clínico de los niños que nacen con defectos congénitos, con objeto de que lleguen a todos los profesionales sanitarios en una forma actualizada, así como a los responsables de los Sistemas Sanitarios Públicos.

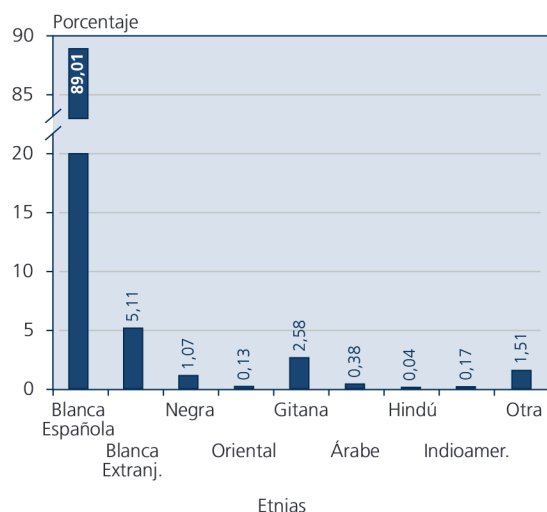
Consideramos que estos datos son de gran utilidad para los médicos, porque les informa y actualiza sus conocimientos sobre cuál es nuestra situación actual en relación a los tipos, y sus frecuencias, de los síndromes con defectos congénitos, de sus etiologías, de los aspectos más novedo-

sos en cuanto a las técnicas diagnósticas, y su evolución, así como de ciertos avances de la investigación clínico-etiológica.

Pero también creemos que estos datos son muy importantes para los responsables de los Sistemas Sanitarios Públicos de nuestro país, ya que les permite conocer nuestros datos y situación. Una información que es imprescindible para delimitar de una forma realista las necesidades sanitarias y asistenciales, así como las sociales y de dependencia de la población afectada.

Además, hay que tener en cuenta a los grupos de inmigrantes, porque al provenir de otras poblaciones, las frecuencias de los distintos defectos pueden ser diferentes a las observadas en nuestra población. De hecho, ya sabemos que en ciertos grupos existe mayor frecuencia para algunos tipos de defectos congénitos, debidos a variaciones de las frecuencias génicas (como ocurre con la mayor frecuencia de polidactilia postaxial en el grupo de negros), a otros aspectos del propio grupo (como la alta tasa de consanguinidad y endogamia del grupo gitano), o a situaciones socio-sanitarias (como ocurre en algunos grupos de inmigrantes de zonas marginales). Todo esto es importante porque permite delimitar mejor sus necesidades (sanitarias y sociales), de formación, e información, sobre la prevención de esos defectos. De hecho, a través de la colaboración que tenemos con la comunidad de Castilla y León, ésta ha traducido a seis idiomas (inglés, francés, árabe, ruso, portugués, y rumano) los folle-

GRÁFICA 8
DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR GRUPO ÉTNICO DE SUS PADRES



GRÁFICA 9
DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR GRUPO ÉTNICO (EXCLUYENDO BLANCO)

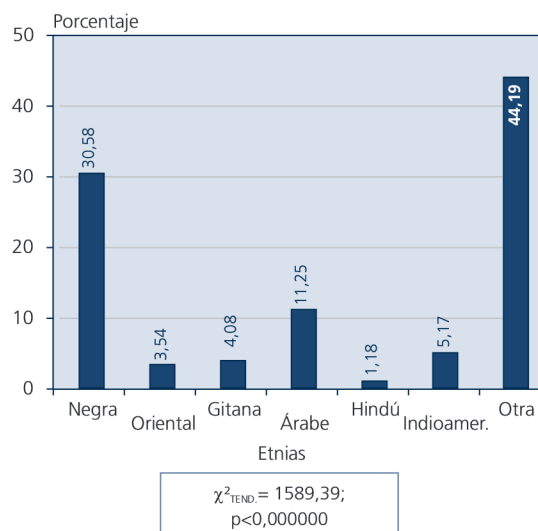


TABLA 12

DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA DE CIERTOS DEFECTOS CONGÉNITOS POR GRUPO ÉTNICO

GRUPO ÉTNICO	CASOS	ATRESIA DE ESÓFAGO		MICROCEFALIA		HERNIA DIAFRAGMÁTICA		ONFALOCELE		AGENESIA RENAL		POLIDACTILIA POSTAXIAL	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Blanca española	30542	376	1,23	322	1,05	312	1,02	194	0,64	274	0,90	1050	3,44
Negra	366	3	0,82	2	0,55	5	1,37	1	0,27	0	0,00	77	21,04
Oriental	46	0	0,00	1	2,17	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	2,17
Gitana	887	9	1,01	15	1,69	13	1,47	6	0,68	9	1,01	44	4,96
Arabe	129	0	0,00	1	0,78	1	0,78	2	1,55	2	1,55	4	3,10
Hindú	13	0	0,00	0	0,00	1	7,69	0	0,00	0	0,00	1	7,69
Indioamericana	60	0	0,00	1	1,67	1	1,67	0	0,00	0	0,00	3	5,00
Otra	517	9	1,74	8	1,55	6	1,16	2	0,39	3	0,58	34	6,58
Blanca extranjera	1754	25	1,43	22	1,25	25	1,43	8	0,46	15	0,86	69	3,93
Total	34314	422	1,23	372	1,08	364	1,06	213	0,62	303	0,88	1283	3,74

TABLA 13

DISTRIBUCIÓN DE AFECTACIÓN POR SISTEMAS Y POR GRUPO ÉTNICO

GRUPO ÉTNICO	CASOS	DIGESTIVO		METABOLISMO Y ENDOCRINO		MÚSCULO-ESQUELÉTICO		SISTEMA NERVIOSO		CIRCULATORIO		RESPIRATORIO		REPRODUCTOR		EXCRETOR	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Blanca española	30542	1593	5,22	422	1,38	16742	54,82	7784	25,49	2855	9,35	1142	3,74	4425	14,49	1830	5,99
Negra	366	18	4,92	6	1,64	191	52,19	73	19,95	60	16,39	10	2,73	32	8,74	16	4,37
Oriental	46	2	4,35	4	8,70	19	41,30	20	43,48	5	10,87	1	2,17	4	8,70	2	4,35
Gitana	887	71	8,00	20	2,25	502	56,60	263	29,65	107	12,06	48	5,41	123	13,87	58	6,54
Arabe	129	3	2,33	0	0,00	52	40,31	41	31,78	27	20,93	7	5,43	25	19,38	15	11,63
Hindú	13	0	0,00	0	0,00	5	38,46	2	15,38	2	15,38	0	0,00	2	15,38	0	0,00
Indioamericana	60	1	1,67	1	1,67	29	48,33	15	25,00	6	10,00	0	0,00	5	8,33	6	10,00
Otra	517	36	6,96	9	1,74	275	53,19	145	28,05	56	10,83	13	2,51	62	11,99	28	5,42
Blanca extranjera	1754	112	6,39	32	1,82	901	51,37	446	25,43	194	11,06	64	3,65	285	16,25	137	7,81
Total	34314	1836	5,35	494	1,44	18716	54,54	8789	25,61	3312	9,65	1285	3,74	4963	14,46	2092	6,10

tos informativos sobre prevención de defectos congénitos del ECEMC. Posteriormente, han sido editados también por el Real Patronato sobre Discapacidad, de forma que podamos hacerlos llegar a estos grupos de población.

Referencias

- 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, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L. Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004 Feb;70(2):75-81.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Frías JL (2000): Pathogenetic classification of a series of 27,145 consecutive infants with congenital defects. *Am J Med Genet* 90:246-249.
- Opitz JM (1993): Blastogenesis and the "primary field" in human development. New York: Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation—March of Dimes. *BD:OAS XXIX* (1):3-37.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76:291-296.
- Martínez-Frías ML, Postmarketing analysis of medicines: methodology and value of the spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. *Drug Saf.* 2007;30(4):307-16. Review.

7. Martínez-Frías ML (2003): Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid.
8. Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L (2007). Aspectos clínicos y distribución etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V(6):20-35.
9. Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2004): Aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V(3):25-43.
10. Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Mansilla E, Martínez-Frías ML (2005): Análisis de los principales aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V(4):19-35.
11. Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Martínez-Frías ML (2006): Integración de los aspectos clínicos en el análisis epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: 30 años preparándonos para el futuro. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V(5):26-43.
12. ICBD (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Annual Report 2006 with data for 2004. Ed. ICBD. Roma, 2007. Acceso: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/Report2006.pdf>.
13. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim> (acceso en Julio de 2007).
14. Martínez-Frías ML (1998): Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. An Esp Pediatr 48:395-400.