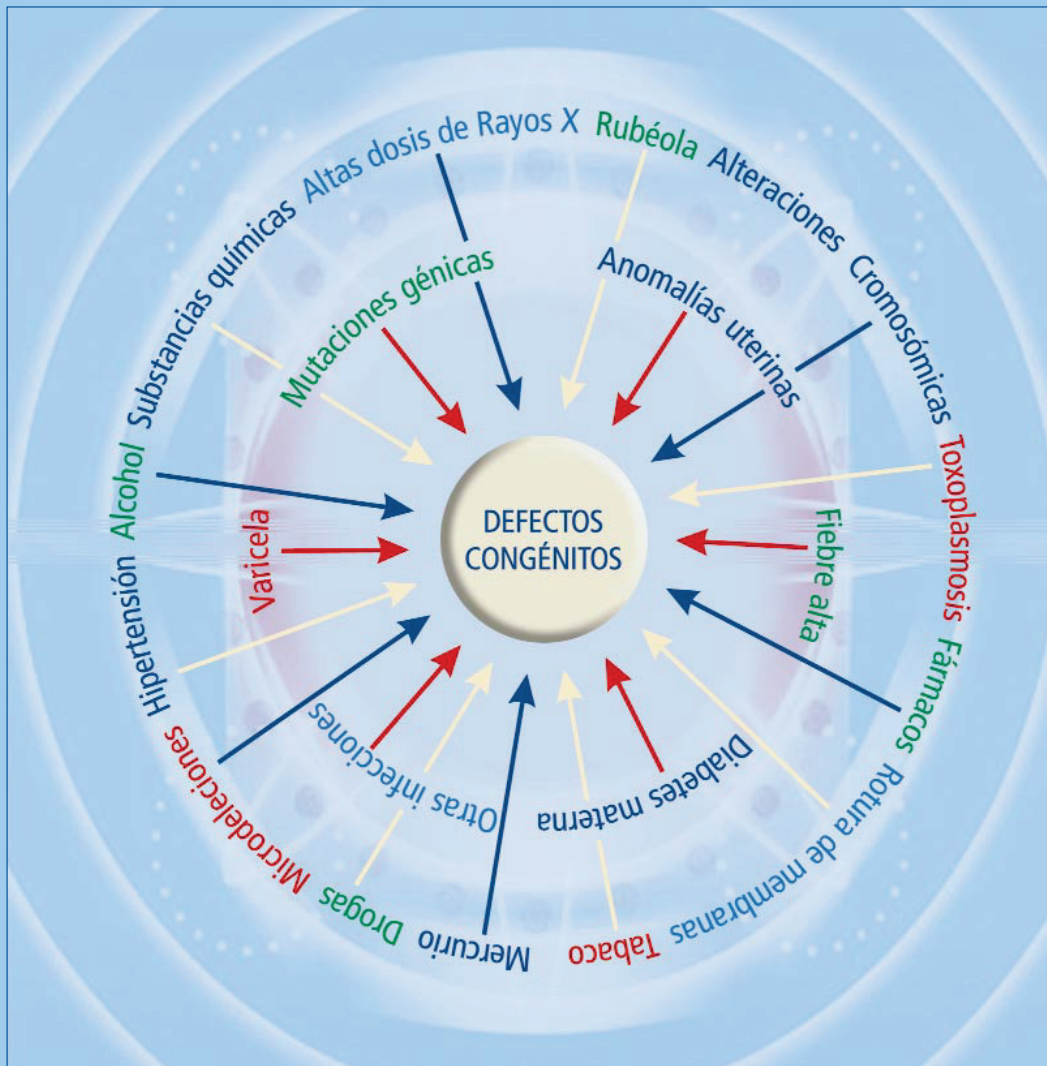


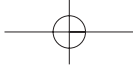
# BOLETÍN DEL ECEMC:

## Revista de Dismorfología y Epidemiología



Estudio Colaborativo Español  
de Malformaciones Congénitas

Serie V, nº 2  
2003  
(ISSN: 0210-3893)



**Editora:**  
M.L. Martínez-Frías  
CIAC  
Instituto de Salud Carlos III  
C/ Sinesio Delgado 6, Pabellón 6  
28029, Madrid

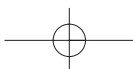
**Imprime:**  
Team Pharma  
C/ Arroyo del Santo 28  
28042, Madrid  
Depósito Legal: M.11.254-1977

Fecha de Impresión: Octubre de 2003

Tirada: 7.000 ejemplares

© Boletín del ECEMC

La información contenida en este Boletín no podrá ser reproducida o almacenada en un sistema de recuperación, u otra forma, por medio de procedimientos mecánicos o electrónicos, fotocopia, grabación u otros, ni parcial ni totalmente sin permiso de la Editora.



# **BOLETÍN DEL ECEMC:**

Revista de Dismorfología y Epidemiología

**Memoria Anual del año 2003**

Datos correspondientes al año 2002

Serie V, nº 2  
2003

## CONSEJO EDITORIAL

### EDITORA

MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS.  
Directora del ECEMC y del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC),  
del Instituto de Salud Carlos III.  
Ministerio de Sanidad y Consumo.  
Profesora del Departamento de Farmacología.  
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

### COMITÉ EDITORIAL

MICHAEL COHEN JR. (Dismorfología). Escuela de Odontología, Facultad de Medicina de Halifax, Canadá	ROBERT J. GORLIN. (Dismorfología). Escuela de Odontología, Universidad de Minnesota. Minneapolis, EE.UU.
ALFONSO DELGADO. (Pediatria). Catedrático de Pediatría del País Vasco. Servicio de Pediatría, Hospital Civil de Basurto. Bilbao	SAGRARIO MATEU. (Ginecología). Servicio de Salud Materno-Infantil. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid
JORGE DÍAZ-FAES. (Ortopedia infantil). Servicio de Cirugía Ortopédica Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.	JOHN M. OPITZ. (Pediatria-Genética-Dismorfología). Profesor de Pediatría (Genética Médica), Genética Humana, Obstetricia-Ginecología y Anatomía Patológica. Universidad de UTAH. SALT Lake City. EE.UU. Assistant Editor, y Fundador del American Journal Medical Genetics.
JAIME L. FRÍAS. (Pediatria-Genética-Dismorfología). Centro de Defectos Congénitos de la Universidad de South Florida. Profesor de Pediatría. Universidad de South Florida. Tampa, EE.UU.	LUIS PRIETO. (Bioestadística). Profesor del Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.
ALFREDO GARCÍA-ALIX. (Neonatología). Servicio de Neonatología, Hospital La Paz. Madrid.	JOSÉ QUERO (Neonatología). Catedrático de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid. Servicio de Neonatología, Hospital La Paz. Madrid.
FERNANDO GARCÍA ALONSO. (Farmacología). Director General de Farmacia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.	

### EQUIPO DE REDACCIÓN

*Directora de Redacción*  
MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS

<i>Sección de Epidemiología</i> EVA BERMEJO SÁNCHEZ M <sup>a</sup> LOURDES CUEVAS CATALINA JACOBO MENDIOROZ PEÑA	<i>Sección de Genética Clínica y Citogenética</i> LAURA RODRÍGUEZ MARTÍNEZ FERMINA LÓPEZ GRONDONA ELENA MANSILLA APARICIO MARÍA LUISA MARTÍNEZ FERNÁNDEZ
<i>Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información Telefónica</i> ELVIRA RODRÍGUEZ PINILLA CONSUELO MEJÍAS PAVÓN GRISelda DEL V. DEQUINO PALOMA FERNÁNDEZ MARTÍN BEATRIZ RATO BARRIO	<i>Informática</i> MARIANO LLORENTE CERRO EMILIO SÁNCHEZ CERRATO

**Nota:** Los contenidos de los diversos artículos son responsabilidad exclusiva de los autores  
y no necesariamente asumidos por el Consejo Editorial.

## ÍNDICE

### Editorial:

Los defectos congénitos en España en el Año Europeo de la Discapacidad .....	V
<i>Ana Pastor</i>	
<b>I.- Dismorfología, Citogenética y Clínica: Resultados sobre los datos del ECEMC .....</b>	<b>1</b>
• Definición de la terminología molecular que es necesaria para la dismorfología y la genética clínica .....	2
<i>M.L. Martínez-Frías</i>	
• Anomalía de Möebius y el concepto de secuencia malformativa: Importancia del conocimiento y uso adecuado de la terminología .....	4
<i>M.L. Martínez-Frías</i>	
• Monosomía 1p36: Un síndrome clínicamente reconocible .....	11
<i>F. López, L. Rodríguez, E. Mansilla, M.L. Martínez-Fernández, R.M. Arteaga, J. Gómez-Ullate, M.L. Martínez-Frías</i>	
• Aspectos Clínico-Epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas .....	15
<i>E. Bermejo, J. Mendioroz, L. Cuevas, F. López, E. Rodríguez-Pinilla, M.L. Martínez-Frías</i>	
• Síndromes muy poco frecuentes. M.L. Martínez-Frías y colaboradores .....	30
— Síndrome de Robinow recesivo	
— Síndrome de Goltz	
— Síndrome de Greig	
— Síndrome de Oto-Palato-Digital	
— Síndrome de Kingston	
— Síndrome de Displasia metatropica	
<b>II.- Epidemiología y Teratología: Resultados sobre los datos del ECEMC .....</b>	<b>35</b>
• Evolución de ciertas características demográficas de las madres de niños sin defectos congénitos a lo largo de los últimos 26 años y por Comunidades Autónomas .....	36
<i>M.L. Martínez-Frías, E. Bermejo, E. Rodríguez-Pinilla, L. Cuevas y Grupo Periférico del ECEMC</i>	
• Aspectos clínicos y epidemiológicos de los síndromes de Apert y Crouzon en España .....	44
<i>M.L. Martínez-Frías y colaboradores</i>	
• Utilización de medicamentos durante el tercer trimestre de la gestación .....	51
<i>E. Rodríguez-Pinilla</i>	
<b>III.- Resultados de Vigilancia Epidemiológica de los defectos congénitos sobre los datos del ECEMC .....</b>	<b>59</b>
• Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas en España en los últimos 23 años (periodo 1980-2001) .....	60
<i>E. Bermejo, L. Cuevas, J. Mendioroz, M.L. Martínez-Frías</i>	
<b>IV.- Resultados de otras actividades del ECEMC .....</b>	<b>101</b>
• Resultados de las Llamadas Recibidas por el Servicio de Información Telefónica sobre Teratogenos Español (SITTE) y por el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE) durante el año 2002 .....	102
<i>C. Mejías, E. Rodríguez-Pinilla, G del V. Dequino, P. Fernández, B. Rato, M.L. Martínez-Frías</i>	
<b>V.- Otros aspectos .....</b>	<b>113</b>
• Noticias del ECEMC .....	114
• Proyectos del CIAC. Educación Médica Continuada .....	114
• Noticias candentes .....	114
• Fundación 1000 sobre defectos congénitos .....	115
<b>VI.- Publicaciones del ECEMC en 2002 y 2003 .....</b>	<b>119</b>
<b>VII.- Equipo de Colaboradores del Grupo Periférico del ECEMC en el año 2003 .....</b>	<b>123</b>
<b>VIII.- Centros hospitalarios de cada Comunidad Autónoma que participan en el ECEMC .....</b>	<b>129</b>

## ORGANISMOS Y ENTIDADES QUE DURANTE EL AÑO 2002 Y 2003, HAN CONTRIBUIDO AL MANTENIMIENTO DEL ECEMC Y SUS ACTIVIDADES INCLUYENDO LOS DOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA

Todos los trabajos incluidos en este Boletín se han realizado con las ayudas recibidas de las siguientes Instituciones:

- Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid
- Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales
- Consejerías de Sanidad y Servicios de Salud de las siguientes Comunidades Autónomas:
  - Andalucía
  - Aragón
  - Principado de Asturias
  - Cantabria
  - Castilla-La Mancha
  - Castilla y León
  - Comunidad Valenciana
  - Extremadura
  - Galicia
  - La Rioja
  - Comunidad de Madrid
  - Región de Murcia
  - Comunidad Foral de Navarra
- Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales "Por Solidaridad Otros fines de Interés Social"
- Fundación 1000 sobre Defectos Congénitos
- Universidad Complutense de Madrid
- Fondo de Investigación Sanitaria como parte de la red REPIER

## EDITORIAL

### LOS DEFECTOS CONGÉNITOS EN ESPAÑA EN EL AÑO EUROPEO DE LA DISCAPACIDAD

Los defectos congénitos en su conjunto afectan a un número importante de recién nacidos, que se sitúa entre un 3 y un 5%. No obstante, estas patologías, individualmente consideradas son de muy baja frecuencia. Por consiguiente, se encuadran dentro del actual concepto y problemática de las denominadas "Enfermedades Raras". Está ampliamente documentado que las anomalías congénitas son la primera causa de mortalidad y de morbilidad infantil en las sociedades desarrolladas.

Los aspectos indicados hacen que los defectos congénitos, considerados globalmente, tengan una alta frecuencia, por lo que constituyen un problema sanitario en países desarrollados como el nuestro. Pero, por la baja frecuencia individual de estas patologías, son incluidos en las políticas que se están desarrollando para mejorar la atención y tratamiento de las enfermedades raras.

A lo anterior se une el hecho de que, debido a las deficiencias que presentan los niños afectados por los distintos tipos de defectos congénitos, éstos deben ser un objetivo prioritario de atención, y muy especialmente en este "Año Europeo de la Discapacidad". Aunque los aspectos más importantes de las distintas acciones que se están desarrollando en este año se refieren a la atención, tratamiento e integración de las personas con discapacidad, no podemos olvidarnos, en ningún caso, de las medidas encaminadas a favorecer la prevención. La prevención debe ser siempre una prioridad en la política sanitaria, no sólo porque resulte costo-efectiva, sino porque se aumenta la salud de los recién nacidos y evita el sufrimiento de las personas afectadas y de sus familias. No existe mejor éxito para una política sanitaria que la prevención de cualquier patología.

Como responsable del Ministerio de Sanidad y Consumo, siento una gran satisfacción por poder contar con un grupo como el Estudio Colaborativo

Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) que, desde hace ya muchos años, a través de la investigación, no sólo viene estructurando pautas de prevención, sino la formación de los profesionales sanitarios en relación con estas patologías de muy baja frecuencia y la información. El ECEMC, que en su momento fue distinguido con el "Premio Reina Sofía de Investigación sobre Prevención de Deficiencias", constituye un punto de referencia tanto nacional como internacional. La inclusión del ECEMC en el Instituto de Salud Carlos III, del Ministerio de Sanidad y Consumo, constituyendo el Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), supone un importante apoyo científico y técnico para el Sistema Nacional de Salud. Me interesa resaltar el gran esfuerzo que el ECEMC dedica a la difusión y transmisión de esos conocimientos a las poblaciones diana, a través de sus dos servicios de información telefónica sobre factores de riesgo (SITTE y SITE).

Los profesionales del Sistema Nacional de Salud, a través del SITTE, disponen de una información clara y actualizada que les facilita la realización de una buena práctica clínica en la mujer embarazada y permite suministrar la información pertinente a las familias. A través del SITE las parejas pueden conocer y seguir las medidas preventivas existentes en cada momento, lo que hace que disminuya el riesgo de que se produzcan defectos en el embrión, favoreciendo que el niño nazca sano. Todos debemos reconocer la gran ayuda que les supone ese servicio, que está haciendo llegar la información hasta rincones del país a los que no suele llegar fácilmente o, cuando lo hace, no es de la forma adecuada. La ayuda y tranquilidad que supone para las mujeres poder consultar por teléfono sus dudas con médicos especialistas en este campo, recibir información en forma asequible al nivel de cada persona, obtener orientación sobre lo que deben hacer en cada situación e, incluso, recibir información por escrito, tiene un indudable valor, no sólo desde la perspectiva de la economía sanitaria, sino de la humana.

Por su trayectoria, porque tengo constancia de su buen hacer, y por sus logros científicos, me cabe la satisfacción también, de haber podido estructurar los cauces para que se establezca y asiente este importante grupo de investigación en nuestro país, como una más de las importantes acciones desarrolladas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

**Ana Pastor**  
*Ministra de Sanidad y Consumo*

Madrid, Junio de 2003

I.  
**DISMORFOLOGÍA, CITOGENÉTICA Y CLÍNICA:  
RESULTADOS SOBRE LOS DATOS DEL ECEMC**

---

## DEFINICIÓN DE LA TERMINOLOGÍA MOLECULAR QUE ES NECESARIA PARA LA DISMORFOLOGÍA Y GENÉTICA CLÍNICA

María Luisa Martínez-Frías

*ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.*

El uso correcto de la terminología es de suma importancia en Dismorfología y Genética clínica, ya que de ello depende el diagnóstico correcto, el pronóstico, la evaluación de los riesgos y el asesoramiento a la familia. Pero también, para que cada patología familiar bien definida clínicamente, pueda servir de guía en los estudios moleculares dedicados a la identificación de los genes implicados. Sin ese aporte clínico, aún hoy día, sería difícil avanzar en la identificación de los genes patológicos. Esta relación muestra, una vez más, la necesidad del enfoque multidisciplinario de la investigación, sobre todo en patologías humanas, y la necesidad de un uso correcto de los distintos términos.

En los últimos años, la Biología molecular experimental viene mostrando un avance vertiginoso, lo que, junto con la secuenciación del genoma humano [Venter y cols. 2001], está propiciando un llamativo incremento de los conocimientos sobre las bases moleculares de la genética clínica. No obstante, para muchos de los síndromes malformativos, no se ha podido determinar una clara relación fenotipo-genotipo. Un ejemplo es el de los Síndromes de Crouzon y Pfeiffer [Glaser y cols., 2000]. De hecho, es cada vez más evidente que en muchos casos la mutación de un solo gen no es suficiente para causar un determinado cuadro malformativo, sino que se necesitan también alteraciones en la secuencia de otros genes y sus productos [Slavotinek y Biesecker, 2003]. Pero, al mismo tiempo, se observa que síndromes malformativos muy diferentes clínicamente (como los síndromes de McKusick-Kaufman y Bardet-Biedl), son diferentes expresiones de un mismo gen [Slavotinek y cols. 2000]. Estos aspectos han dado lugar a que se esté pasando del estudio individual de los genes y sus efectos, al estudio de las funciones e interacciones de todos los genes del genoma, lo que se llamó "Genomics" (genómica) [McKusick y Ruddle, 1987].

Sin embargo, estos nuevos conocimientos sobre la Genética molecular, implican nuevos términos, muchos de los cuales se basan en conceptos de Biología básica y evolutivos bien conocidos por los biólogos, pero prácticamente

desconocidos por los médicos que no están trabajando en Biología molecular e, incluso, también por algunos biólogos moleculares que no los usan adecuadamente [Passarge y cols., 1999]. El uso inadecuado de la terminología da lugar a que se degrade su significado.

Los genes están constituidos por exones e intrones, y en ellos se pueden producir diferentes tipos de mutaciones y en su expresión son muy importantes sus interrelaciones, entre otros aspectos como su ubicación en el cromosoma. Esas características tienen denominaciones que pueden ser de difícil entendimiento para la mayoría de los profesionales médicos. Este desconocimiento es mucho más importante en nuestro país donde la Genética, no sólo no se estudia como asignatura en Medicina, sino que aún no está reconocida como especialidad. Sin embargo, hoy día y cuando se está produciendo un incremento en progresión geométrica en el conocimiento de los mecanismos de acción e interacción de los genes, prácticamente ninguna rama de la Medicina se puede entender sin los conocimientos derivados de la Genética clínica y molecular. De hecho, la terminología molecular está, y va a estar, cada vez más presente en cualquier trabajo científico sobre casi cualquier rama de la Medicina.

Por todo lo expuesto, considero que puede ser de gran utilidad definir algunos de los términos que hoy día puede encontrar cualquier clínico al leer diferentes trabajos relacionados con su especialidad.

### Términos de uso más frecuente

- 1. Exon:** Se refiere a una región del gen que **codifica** una proteína.
- 2. Intron:** Es una región del gen que **no** codifica una proteína.
- 3. Codon:** Una secuencia de tres bases que especifica un aminoácido.

- 4. "Stop codon":** Codón que en lugar de añadir un nuevo aminoácido a la proteína, marca el final de la misma. Hay tres "stop codons" TAA, TAG y TGA.
- 5. Tipos de Mutaciones que se pueden dar en los genes:**
- a. "Conservative mutation".** Consiste en un cambio en la secuencia del ADN o ARN por el que un aminoácido es reemplazado por otro bioquímicamente similar.
- b. "Nonconservative mutation".** Es un cambio en la secuencia del ADN o ARN que da lugar al reemplazo de un aminoácido por otro muy diferente.
- c. "Frame-Shift mutation".** Consiste en la delección o la adición de un número de bases que no es múltiplo de tres, lo que da lugar a un cambio en la lectura de todas las partes del gen que quedan por debajo de la mutación, dando lugar a "stop codons" y se produce una proteína truncada.
- d. "Gain-of-function mutation".** Es una mutación que produce una proteína con una función aumentada o nueva.
- e. "Loss-of-function".** Es una mutación que reduce la función, o producción de una proteína, o las dos cosas.
- f. "Missense mutation".** Consiste en la sustitución de sólo una base, que da lugar a un codón que determina un aminoácido alternativo.
- g. "Nonsense mutation".** Es la sustitución de sólo una base que da lugar a un "stop codon", lo que produce una proteína truncada.
- h. "Point mutation".** Sustitución de una sola base en la secuencia normal del ADN.
- i. "Regulatory mutation".** Es una mutación que se produce en una región del genoma que no codifica una proteína, pero afecta a la expresión de un gen.
- j. "Silent mutation".** Es la sustitución de sólo una base del ADN, que no produce cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína que codifica.
- 6. "Motif".** Es un patrón de la secuencia de ADN dentro de un gen que, por su similitud con secuencias en otros genes conocidos, sugiere una posible función del gen, de su proteína, o de ambos.
- 7. "Alternative splicing".** Es un mecanismo de regulación por el cual variaciones en la incorporación de los exones de un gen, o regiones que codifican, en el ARN mensajero dan lugar a la producción de más de una proteína relacionada, o isoforma.
- 8. "Repeat sequence".** Consiste en una extensión de bases del ADN genómico que dan lugar a múltiples copias idénticas o muy relacionadas.

**9. "Single-nucleotide polymorphism (SNP)" (Polimorfismo de un solo nucleótido).** Se refiere a una variante muy común en la secuencia del genoma.

**10. "Epigenetic".** Se refiere a fenómenos no mutacionales, tales como la metilación y la modificación de histonas, que modifican la expresión de un gen.

**11. "Syntenic" o "synteny".** Hace referencia a los genes que se localizan en el mismo cromosoma.

**12. "Paralogous".** Se refiere a los genes que proceden de un gen antecesor común dentro de la misma especie.

**13. "Orthologus".** Se refiere al mismo gen en especies diferentes.

Aunque se ha secuenciado prácticamente la totalidad del genoma humano, no sólo no conocemos con exactitud el número de genes que contiene (se dan cifras de unos 29.000 a 35.000 genes), sino que el concepto establecido desde hace décadas de que "*un gen codifica una proteína*" no es tan claro. De hecho, hoy se considera que ese reducido número de genes, codifica más de 100.000 proteínas [Guttmacher y Collins, 2002]. Si a esto añadimos todos los posibles cambios producidos a través de los distintos mecanismos hoy reconocidos, y las interacciones entre los genes y con el ambiente, el paso de la genética a la genómica se comprende mejor, y se intuye el gran avance que se producirá a través del estudio de esta última. Por tanto, debemos estar preparados para, al menos, entender su terminología.

#### Referencias

- Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, Johnson D, Walsh S, Oldridge M, Wall SA, Wilkie AOM, Jabs EW (2000): Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet* 66:768-777.
- Guttmacher AE, Collins F (2002): Genomic medicine- A primer. *N Engl J Med* 347:1512-1520.
- McKusick VA, Ruddle FH (1987): A new discipline, a new name, a new journal. *Genomics* 1:1-2
- Passarge E, Horsthemke B, Farber RA (1999): Incorrect use of the term synteny. *Nature Genet* 23:387.
- Slavotinek A, Biesecker LG (2003): Genetic modifiers in human development and malformation syndromes, including chaperone proteins. *Hum Mol Genet*; 12:R45-R50.
- Slavotinek AM, Stone EM, Nyktytn K, Heckenlively JR, Green JS, Heon E, Musarella MA, Parfrey PS, Sheffield VC, Biesecker LG (2000): Mutations in MKKS cause Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet* 26:15-16.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, y cols. (2001): The sequence of the human genome. *Science* 291:1304-1351.

# ANOMALÍA DE MÖEBIUS Y EL CONCEPTO DE SECUENCIA MALFORMATIVA: IMPORTANCIA DEL CONOCIMIENTO Y USO ADECUADO DE LA TERMINOLOGÍA

María Luisa Martínez-Frías

Directora del ECEMC y del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Profa. Dpto. de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

## Summary

A review of the literature shows that a large variety of terms is used to refer to the Möebius anomaly. These include diagnoses such as "Möebius syndrome", "Möebius sequence", "Möebius spectrum", "Möebius syndrome-limb abnormalities" "Möebius sequence-hypogenitalism-cerebral, and skeletal malformations" and even three types of syndromes numbered "Möebius syndrome 1, 2 and 3", with different chromosomal loci.

The Möebius anomaly is believed to comprise paralyzes of some cranial nerves and their consequences. Thus, based in the concepts delineated by an International Working Group regarding errors of morphogenesis [Spranger y cols., 1982. J Pediatr 100:160-165], it constitutes a sequence: the **"Möebius sequence."** As such, it may be observed in different types of malformed infants, whether isolated (with only the Möebius sequence), with multiple congenital anomalies (MCA) patterns, or with different types of syndromes. That is, in multiple clinical presentations with different causes.

It is important to keep these concepts in mind, because the term "syndrome" means that all affected infants will have similar characteristics, generally the same cause, and the same recurrence risk. If we do not use the current dysmorphological concepts, the information given to the family may be confuse or, what is worse, erroneous.

## Introducción

Existen muchos casos descritos en la literatura científica utilizando diferentes términos como "Síndrome de Möebius" [Thomas, 1898; Kumar, 1990; Igarashi y cols., 1997; Lammens y cols., 1998], "Secuencia de Möebius" [Goovaert y cols., 1989; St Charles y cols., 1993; Saint-Martin y cols., 1998], "Möebius spectrum" [MacDermot y cols., 1991], "Síndrome de Möebius 1" [Slee y cols., 1991; OMIM, 157900], "Síndrome de Möebius 2" [Kremer et al., 1996; OMIM 601471], "Síndrome de Möebius 3" [Verzijl et al., 1999; OMIM 604185], "Síndrome de Möebius con pies zambos, artrogriposis y anomalías digitales" [Wishnick y cols., 1981], "Síndrome de Poland-Möebius" [Parker y cols., 1981; Stevenson, 1982], "Síndrome de Poland-Möebius asociado a dextrocardia" [Bosch-Banyeras y cols. 1984], "Secuencia de Möebius-hipogenitalismo-malformaciones cerebrales y esqueléticas" [Rodríguez Criado y Pérez Aytés, 1999], entre otros. A pesar de ello, en la mayoría de los casos resulta difícil la separación clínica entre los distintos tipos, ya que comparten muchas de sus manifestaciones clínicas.

Esta diversidad de síndromes y etiologías, da lugar a una gran confusión no sólo en los médicos que deben informar

a los padres sobre el diagnóstico, pronóstico y riesgo de repetición, sino en las propias familias de los afectados. Es relativamente frecuente, que padres que han recibido una información concreta, luego observen que hay mucha variación entre otros niños afectados, en la información recibida por otros padres e, incluso, en las páginas web que consultan, lo que les lleva a sentir una gran confusión y angustia. Esta gran variación en la denominación de los diferentes cuadros malformativos en los que se observa la parálisis de pares de nervios craneales, proviene, en gran medida, del desconocimiento de los procesos que dan lugar a las alteraciones del desarrollo, o **Errores de la Morfogénesis.**

En este trabajo, vamos a tratar de aclarar estos aspectos en el caso concreto del llamado "Síndrome de Möebius", y mostrar la frecuencia al nacimiento en el ECEMC. Para ello, debemos empezar por comentar brevemente algunos aspectos básicos.

## Algunos Conceptos básicos de los Errores de la Morfogénesis

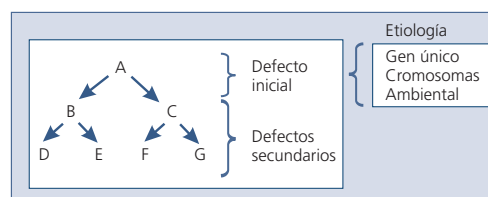
Durante el desarrollo embrionario se pueden producir diferentes alteraciones que van a dar lugar a defectos de las

distintas estructuras corporales. De esta forma, podremos observar recién nacidos que presentan un único defecto, por ejemplo seis dedos, y otros que tienen dos o más defectos congénitos afectando a diversas estructuras y órganos. Lo primero que observamos son, pues, dos grupos de niños malformados, el de aquellos que sólo presentan un único defecto (que se consideran defectos **aislados**), y los que tienen más de un defecto congénito que se consideran **polimalformados**. En este último grupo se reconocen, a su vez, tres tipos de niños polimalformados que son:

1. Niños en los que los defectos presentes se corresponden con alguno de los **síndromes descritos** en la literatura. En estos niños se ha llegado a determinar el diagnóstico y, en muchos casos, la causa. Por tanto, es posible establecer el pronóstico, y los potenciales riesgos de repetición familiar. Sin embargo, es importante tener claro que la palabra "**síndrome**" lleva implícita la noción de un conjunto de alteraciones que dan siempre un aspecto físico muy similar, y que los niños que presenten ese síndrome generalmente suelen tener la misma causa, el mismo riesgo familiar y, en cierto modo, también el tratamiento.
2. Niños con defectos congénitos que afectan a estructuras corporales diferentes y aparentemente no relacionadas, en los que no se ha podido diagnosticar ningún síndrome conocido, o nuevo, y no se ha identificado ningún agente causal. Serán los que consideraremos niños **polimalformados en sentido estricto**, de los que no sabemos ni la patogenia, ni la causa, ni el potencial riesgo de repetición en la familia.
3. Niños que aunque presenten varios defectos, no son polimalformados en sentido estricto. En realidad son niños que tienen un **único** defecto del desarrollo pero en los que, ese defecto, ha dado lugar secundariamente y en forma secuencial, a alteraciones de otras estructuras cuyo desarrollo morfológico era normal (Figura 1). Por ejemplo, una espina bífida que, como consecuencia de la lesión medular, se alteró el movimiento normal de las extremidades inferiores desde las primeras semanas del embarazo. Esta inmovilidad de las extremidades inferiores dará lugar a una mala posición de los miembros y deformaciones de las extremidades inferiores, rigidez de las articulaciones y pies zambos, entre otras. Pero el desarrollo de esas extremidades fue normal y las anomalías que presentan no son causadas porque se alterase la formación embrionaria de las mismas, sino que se produjeron como consecuencia secundaria de la lesión medular que impidió su movimiento. Estos casos se llaman **secuencias malformativas**. El único defecto del desarrollo, que es el que da inicio a la secuencia, al igual que ocurre con los

otros defectos congénitos aislados, puede ser producido por muchos agentes causales y, por tanto, la secuencia a la que da lugar se podrá observar en muy diferentes tipos de niños, sean polimalformados, síndromes o sólo con la secuencia (aislados).

FIGURA 1  
ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS: SECUENCIA



Modificado de Spranger et al., J Pediat 1982

Una vez entendido el concepto de secuencia, es fácil comprender que en cualquier embrión que se produzca, por ejemplo, una espina bífida, sea como defecto único, sea porque forme parte de los defectos que se producen en un síndrome determinado (tanto de causa genética, o cromosómica, como ambiental), o en un niño polimalformado en sentido estricto y, por tanto, de causa desconocida, vamos a poder reconocer que, en ese niño, se presenta la secuencia de espina bífida. Pero esto no quiere decir que se tenga que ir denominando a todos los casos como, por ejemplo, "Síndrome de espina bífida con una trisomía 18", o "Síndrome de espina bífida con cardiopatía congénita-ausencia de dedos" o "Síndrome de espina bífida con otros defectos asociados". Y esto es lo que en mi opinión ha venido ocurriendo con el denominado "síndrome de Möebius".

### Anomalia de Möebius

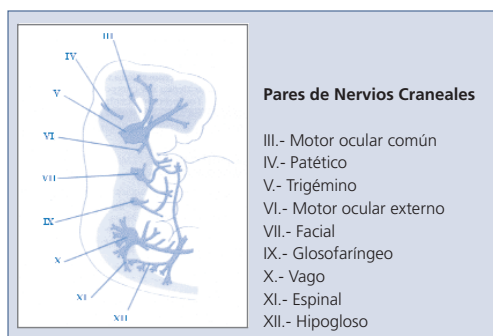
La anomalía de Möebius es una secuencia, la "**Secuencia de Möebius**". La única alteración intrínseca del desarrollo de esta anomalía consiste en la parálisis, usualmente bilateral, de los pares de nervios craneales sobre todo el facial (VII). Como resultado de esa parálisis, se van a producir una serie de **consecuencias** que configuran una "cascada de defectos secundarios" que básicamente consisten en diplegia facial (la cara tiene muy poca expresión debido al déficit de movimientos), y micrognatia (posiblemente como consecuencia secundaria al déficit neuromuscular del movimiento mandibular). A veces, la afectación se extiende también a otros pares de nervios craneales observándose parálisis de los pares III, IV, IX, X y XII. En estos casos, se

van a producir otras consecuencias diferentes como limitación del movimiento de la lengua, ptosis palpebral, anomalías del pabellón auricular, entre otras, que van a estar en relación con los pares craneales afectados. Por tanto, ese conjunto de defectos que se observan en estos niños, es consecuencia de la inmovilidad producida por la parálisis de los nervios craneales, y no son defectos primarios diferentes y sin relación con dicha parálisis como sería el caso de los niños realmente polimalformados.

En la Figura 2, se presenta el esquema de un embrión de cinco semanas mostrando gran parte de los pares de nervios craneales, en especial los que inervan los arcos faríngeos, y en la Figura 3, se indica mediante un esquema de la cabeza de un adulto, la distribución general de la mayor parte de ellos. De estos esquemas se pueden deducir las distintas estructuras que se verán afectadas si se produce la parálisis de cada uno de los pares craneales, dando lugar a diferentes manifestaciones de la secuencia de Möebius (Figura 4).

La parálisis de los pares de nervios craneales, y sus consecuencias, no constituyen, pues, un síndrome en sí mismo, ya que todos los defectos presentes en el niño, se pueden relacionar patogenicamente en forma secuencial con una única alteración inicial del desarrollo. Por tanto, como cualquier otro defecto, la parálisis de los pares craneales puede presentarse (Figura 5) en forma "aislada" en un niño (que tendría como diagnóstico el de "secuencia de Möebius") de cualquier causa, o presentarse formando parte de otros cuadros polimalformativos y síndromes de diversa etiología (que deben llevar el nombre del síndrome en el que se presente) en los que se identifica la secuencia de Möebius, entre todos los defectos que presente.

FIGURA 2  
EMBRIÓN DE CINCO SEMANAS



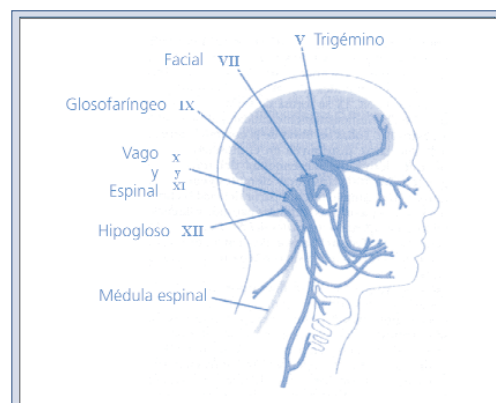
Moore y Persaud. Embriología clínica. 2001

## Casos observados en el ECEMC y su frecuencia en recién nacidos vivos

Durante el periodo comprendido entre Abril de 1976 y Junio de 2002, en el ECEMC se controlaron un total de 1.942.617 recién nacidos vivos, de los que en 39 niños se identificó la secuencia de Möebius, lo que da una frecuencia al nacimiento de 0,20 por 10.000 (o 1/49.811 recién nacidos vivos). El total de niños malformados correspondiente a los nacimientos controlados es de 32.211, por lo que la frecuencia de la secuencia de Möebius sobre el total de recién nacidos vivos malformados, es de 12,11 por 10.000 (es decir 60,55 veces mayor que sobre el total de nacimientos). No obstante, esas cifras de frecuencia deben considerarse como estimaciones mínimas, ya que es posible que en los primeros años del estudio algunos casos no fueran diagnosticados como Möebius, o pasaran desapercibidos durante los tres primeros días de vida (que es el periodo de detección en el ECEMC). Por otra parte, en los últimos años es muy posible que alguno de los fetos en los que la parálisis de los nervios craneales se asocia a otros defectos congénitos afectando a otras estructuras, se aborten tras el diagnóstico prenatal de algunas de esas otras malformaciones.

En la Tabla 1, se presentan los 39 casos del ECEMC por tipo de presentación clínica y su frecuencia sobre el total de nacimientos. En el 15,38% del total de casos, la presentación fue como **secuencia de Möebius** aislada y, con el mismo porcentaje, formando parte de algún síndrome.

FIGURA 3  
DISTRIBUCIÓN GENERAL DE LA MAYOR PARTE DE LOS NERVIOS CRANEALES, EN EL ADULTO



Moore y Persaud. Embriología clínica. 2001

TABLA 1  
TIPOS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA	NÚMERO	%	FRECUENCIA POR 10.000 RNV (1/IN RNV)	
Secuencia aislada	6	15,38	0,03	1:323.769
Polimalformado con secuencia de Möebius	27	69,23	0,14	1:71.949
Síndromes con secuencia de Möebius	6	15,38	0,03	1:323.769
<b>TOTAL</b>	39	100.	0,20	1:49.811

RNV: Recién nacidos vivos

En el 69,23% restante, la secuencia se presentaba en niños con muy diversos tipos de cuadros polimalformativos de causa desconocida. En estos niños, las malformaciones mayores y leves afectan a todos los sistemas corporales. Sólo en uno de estos casos la secuencia de Möebius se asociaba con la secuencia de Poland. Este tipo de niños, que en la literatura se han considerado como "Síndrome de Poland-Möebius" [Parker y cols., 1981; Stevenson, 1982], muy posiblemente tengan esas dos secuencias como resultado de un problema único vascular (de cualquier causa), ya que la secuencia de Poland puede ser de origen vascular, y en la de Möebius, uno de los mecanismos propuestos para su producción es también vascular [Bavinck y Weaver 1986; St Charles y cols., 1993] que, a su vez, también puede ser consecuencia tanto de factores genéticos como ambientales [Larrandaburu, 1999; Rojas-Martínez y cols., 1991].

Puede resultar llamativo que más del 50% de nuestros casos con la secuencia de Möebius son niños polimalformados. Sin embargo, si lo analizamos desde la perspectiva de los errores de la morfogénesis, ese resultado es lógico. El desarrollo de los pares de nervios craneales se produce en su mayor parte durante el periodo de blastogénesis. Es decir, durante las cuatro primeras semanas posteriores a la fecundación, en las que el embrión constituye una unidad de desarrollo, **la zona (o unidad) de desarrollo primaria** [Martínez-Frías y cols., 1998]. Si durante este periodo actúa un factor de riesgo (tanto genético como ambiental), se van a producir defectos múltiples, severos, y muy frecuentemente letales, entre otras características [Opitz, 1993; Martínez-Frías, 1994, 1995.]. Por ello, no es extraño que la mayoría de los casos sean polimalformados. De hecho, en los datos de este trabajo, si consideramos juntos los síndromes y los polimalformados en sentido estricto, el 84,62% de los casos presentaban malformaciones congénitas diferentes de las de la secuencia de Möebius.

En los 6 casos de síndromes conocidos, las causas fueron cromosómicas, numéricas y estructurales, génicas y ambientales.

## Discusión y Conclusiones

A pesar de que el concepto de secuencia quedó claramente establecido en 1982 por un grupo de trabajo [Spranger y cols. 1982], su utilización no siempre ha sido la adecuada. Esto ha ocurrido, porque gran parte de los genetistas clínicos, los pediatras y neonatólogos, así como los profesionales de otras ramas relacionadas con las diversas patologías congénitas malformativas, no conocen con profundidad los mecanismos biológicos del desarrollo humano ni de las alteraciones del mismo, así como el significado biológico implícito en cada concepto. Esto es muy claro en el caso concreto de la anomalía de Möebius, a la que se le ha adjudicado toda una serie de "*diagnósticos*", como se observa fácilmente revisando la literatura.

La primera referencia al "*Síndrome de Möebius*" corresponde a Thomas en el 1898. Desde ese momento, se describieron numerosas familias y casos esporádicos con el mismo "síndrome". Por tanto, al ser descrito como un síndrome, cuando se observó también en niños con otros defectos diferentes a los inicialmente descritos, se consideraron diferentes manifestaciones del mismo síndrome o, incluso, síndromes de Möebius distintos. Esto llevó a que fuera considerado un síndrome clínica y etiologicamente heterogéneo, dando lugar a denominaciones tan particulares como: "*Síndrome de Möebius con pies zambos, artrogriposis y anomalías digitales*" [Wishnick y cols., 1981], "*Síndrome de Poland-Möebius*" [Parker y cols., 1981; Stevenson, 1982], "*Síndrome de Poland-Möebius asociado a dextrocardia*" [Bosch-Banyeras y cols., 1984]. Incluso se han identificado individuos afectados con diferentes tipos de alteraciones cromosómicas [Ziter y cols., 1977; Slee y cols., 1991; Donahue y cols., 1993; Nishikawa y cols., 1997; Borck y cols., 2001], que sugirieron diferentes lugares donde se podría localizar el gen. La heterogeneidad genética ha sido, pues, sustentada, no sólo en base a los estudios familiares, sino por estudios citogenéticos y de ligamiento [Kremer y cols., 1996; Verzijl y cols., 1999]. Estos últimos llevaron a la identificación de mutaciones de genes con diferentes localizaciones cromosómicas, que dieron lugar al establecimiento

FIGURA 4  
SECUENCIA DE MOEBIUS

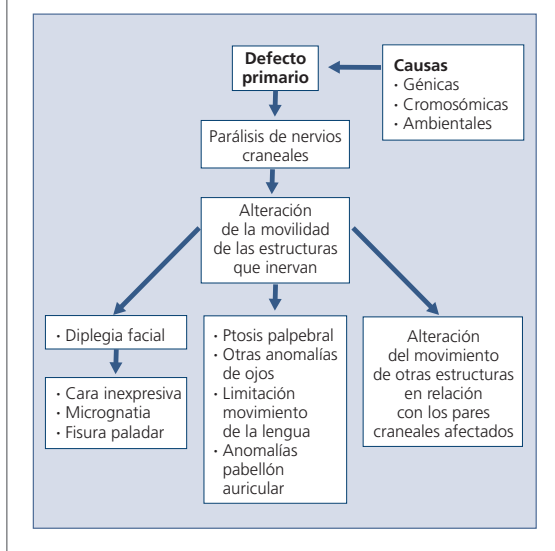
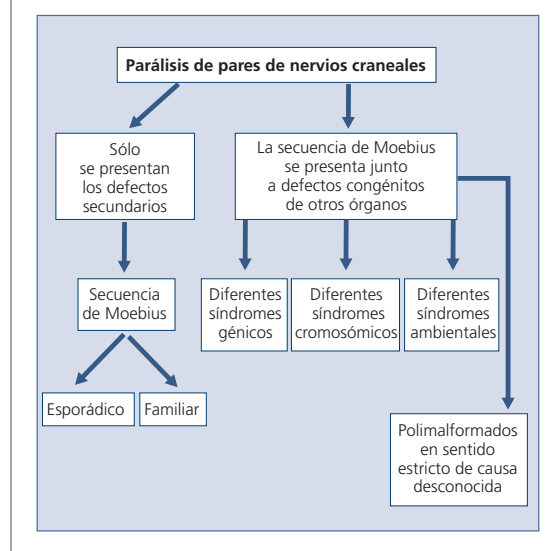


FIGURA 5  
TIPOS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA



de tres tipos del síndrome: "síndrome de Möebius 1": cuyo gen se localiza en la región 13q12.2-q13 [Slee y cols., 1991; OMIM, 157900]. El "síndrome de Möebius 2", cuyo gen se localiza en el cromosoma 3, concretamente en la región 3q21-q22 [Kremer y cols., 1996; OMIM 601471]. El "síndrome de Möebius 3", cuyo gen se localiza en el cromosoma 10q21.3-q22.1 [Verzijl y cols., 1999; OMIM 604185]. En mi opinión, deberían ser considerados como síndromes de microdelección en los que una de sus manifestaciones es la secuencia de Möebius.

El problema no es sólo semántico, sino que tiene una gran importancia tanto para el manejo pediátrico como para la familia. Porque, cuando decimos que un niño tiene un "síndrome", lo que estamos diciendo es que todos los niños afectados por ese síndrome, van a tener unas manifestaciones clínicas que (aunque con ciertas variaciones individuales), van a ser tan similares que no cabe duda de que todos los afectados tienen clínicamente el mismo síndrome. Además, ese diagnóstico en muchos casos implica un pronóstico y, la mayoría de las veces, una misma causa y un potencial riesgo de repetición familiar, que es uniforme para todos los padres que tienen hijos con ese síndrome. Sin embargo, éste no es el caso del llamado "síndrome de Möebius", ya que al ser una secuencia y no un síndrome, no se va a encontrar esa uniformidad en todos los niños afectados, ni en los riesgos de repetición familiar, ni en el pronóstico, ni en las causas. Pero, si se denomina como "sín-

drome" va a inducir a pensar que sus características van a ser las de los síndromes, lo que puede dar lugar a errores graves. De ahí la importancia del conocimiento de los actuales conceptos de los errores de la morfogénesis humana.

El desconocimiento general sobre estos aspectos, es uno de los problemas que se observan en relación con el avance de los conocimientos científicos en muchas áreas de la investigación biomédica. Sin embargo, ese desconocimiento es mucho más acusado en las patologías muy poco frecuentes (hoy llamadas "raras"), como son los defectos congénitos.

Lo que se deriva de este estado de cosas, es que un pediatra/genetista/neurólogo entre otros especialistas, que desconozca el concepto de secuencia y su significado y se enfrente a un paciente con la anomalía de Möebius, buscando en la literatura encontrará dificultades para delimitar cual de los numerosos tipos de "síndromes" podría ser el que tiene su paciente. El resultado puede ser una información errónea para la familia, que puede provocar tanto una gran alarma como una excesiva tranquilidad. Ahora bien, si se aplica adecuadamente el concepto de que la anomalía de Möebius es una secuencia, todo es mucho más claro.

Por todo lo expuesto, el diagnóstico clínico del paciente con parálisis de nervios craneales ha de realizarse a través de una serie de pasos que podemos esquematizar de la siguiente forma (Figura 5). Si se diagnostica la parálisis (in-

cluso paresía) de nervios craneales, lo primero es identificar cuáles son los que están afectados. Seguidamente se determinarán las estructuras corporales con defectos (graves o leves) y si cada uno de esos defectos puede ser consecuencia de la alteración del movimiento de las áreas correspondientes a los pares de nervios craneales afectados. Si todos los defectos presentes en el paciente se pueden explicar por la inmovilidad causada por la parálisis de los pares craneales, el diagnóstico será de **"Secuencia de Möebius aislada"**. Si el paciente tiene también otros defectos congénitos que no pueden ser explicados por la afectación del movimiento, por ejemplo, cardiopatías, ausencia de extremidades, polidactilia, defectos renales, etc., se debe determinar si ese cuadro clínico se corresponde con alguno de los síndromes conocidos, incluyendo los debidos a alteraciones de los cromosomas y los de microdelección, en cuyo caso el paciente será diagnosticado del síndrome que corresponda. Por el contrario, si no se reconoce ningún síndrome, el diagnóstico será de **"niño polimalformado en sentido estricto"**.

Tanto para llegar a esos diagnósticos como a la subsiguiente búsqueda de las posibles causas, se deben seguir los siguientes pasos:

- a) Efectuar la detección pormenorizada de todos los defectos congénitos mayores y/o menores que tenga el niño, y tratar de establecer una posible relación patogénica entre ellos. De esto se derivará el diagnóstico de secuencia de Möebius aislada, de niño polimalformado o de síndrome.
- b) Realización de un estudio cromosómico de alta resolución (550-850 bandas) y, en su caso, con técnicas de FISH, para detectar alteraciones estructurales finas y microdelecciones.
- c) Una historia familiar muy detallada, para determinar si existe algún modelo de herencia.
- d) Una anamnesis muy exhaustiva de todo lo que ocurrió durante el embarazo del paciente, tanto en lo referente a enfermedades crónicas y agudas sufridas por la madre, como a los fármacos utilizados (con o sin prescripción facultativa), a exposición a radiaciones ionizantes y sus dosis, a la ingestión de bebidas alcohólicas, tabaco, otras drogas, profesión materna durante el embarazo, profesión paterna antes y durante el embarazo, si la madre tuvo metrorragia o cualquier otro problema durante la gestación, entre otros datos.
- e) Identificación de la exposición prenatal a posibles agentes teratogénicos relacionados con la aparición de la secuencia de Möebius (misoprostol, extracción de vellosidades coriales,...).

El resultado final será llegar a conocer si el paciente con la "Secuencia de Möebius" era el único caso de la familia

y si no existía ninguna exposición prenatal a los agentes (teratogénos) que hoy se conocen que pueden producir parálisis de los nervios craneales. En el caso de un efecto teratogénico, la información a la familia podría ser más tranquilizadora, pero siempre prudente y estableciendo un plan de seguimiento del afectado [Wolf y cols., 2001], para ir detectando otros posibles efectos de aparición tardía, con objeto de reducir al máximo la subsiguiente discapacidad, mediante el tratamiento precoz.

Si el paciente mostrara un cuadro polimalformativo y tuviera una anomalía cromosómica, se trataría de un "síndrome cromosómico". Si los cromosomas fueran normales y tuviera un cuadro compatible con un síndrome mendeliano, ese síndrome sería su diagnóstico. Pero si fuera un cuadro polimalformativo de origen desconocido, el diagnóstico sólo podría ser de polimalformado de causa desconocida, y su posible pronóstico se establecerá siempre con mucha prudencia. En cuanto al tratamiento, la mayoría de las veces va a ser paliativo y en función a los distintos tipos de defectos que presente. En cada una de estas situaciones, la información a la familia, el pronóstico y el riesgo de repetición familiar serán diferentes.

## Conclusión

Como hemos tratado de mostrar, hoy día **no** se debe diagnosticar "Síndrome de Möebius" en cualquier paciente que tenga parálisis de alguno de los pares de nervios craneales. En realidad, hoy sabemos que **no existe** un "Síndrome de Möebius", lo que existe es una **"Secuencia de Möebius"** que se puede presentar aislada o formando parte de cuadros polimalformativos, así como en diferentes tipos de síndromes etiológicos. Este conocimiento va a dar lugar a una mejor información a los padres, y a establecer un pronóstico más ajustado con el consiguiente beneficio para el paciente y su familia.

Estas consideraciones son especialmente importantes, ya que no todos los niños que tengan la **Secuencia de Möebius**, van a presentar, por ejemplo, retraso mental, pero sí se puede producir en ciertos síndromes y polimalformados en los que exista esta secuencia. Y ésta es una información muy importante para los padres.

## Referencias

- Bavinck JNB, Weaver DD (1986): Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Möebius anomalies. *Am J Med Genet* 23:903-918.
- Borck G, Wirth J, Hardt T, Tönnies H, Brøndum-Nielsen K, Bugges M, Tommerup N, Nothwang HG, Ropers HH, Haaf T (2001): Molecular cytogenetic characterization of a complex 46,XY,t(7;8;11;13) chromosome rearrangement in a patient with Möebius syndrome. *J Med Genet* 38:117-120.

## ANOMALÍA DE MÖEBIUS Y EL CONCEPTO DE SECUENCIA MALFORMATIVA: IMPORTANCIA DEL CONOCIMIENTO Y USO ADECUADO DE LA TERMINOLOGÍA

- Bosch-Banyeras JM, Zuasnabar A, Puig A. (1984): Poland-Möebius syndrome associated with dextrocardia. *J Med Genet* 21:70-71.
- Donahue SP, Wenger SL, Steele MW, Gorin MB (1993): Broad-spectrum Möebius syndrome associated with a 1;11 chromosome translocation. *Ophthal Paed Genet* 14:17-21.
- Govaert P, Vanhaesebrouck (1989): Möebius sequence and prenatal brainstem ischemia. *Pediatrics* 84:570-573.
- Igarashi M, Rose DF, Storgion SA (1997): Möebius syndrome and central respiratory dysfunction. *Pediatr Neurol* 16:237-240.
- Kremer H, Padberg GW, Kuyt LP, Van Den Helm B, Van Reen M, Leunissen JAM, Hamel BCJ, Jansen C, Mariman ECM, Frants RR (1996): Localization of a gene for Möebius syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family. *Hum Mol Genet* 5:1367-1371.
- Kumar D (1990): Syndrome of the month. Möebius syndrome. *J Med Genet* 27:122-126.
- Lammens M, Moerman PH, Fryns JP, Schroder JM (1998): Neuropathological findings in Möebius syndrome. *Clin Genet* 54:136-147.
- Larrandaburu M (1999): The occurrence of Poland-Möebius syndrome in the same family: Further evidence of their genetic component. *Clin Dysmorphology* 8:93-99.
- MacDermot KD, Winter RM, Taylor D, Baraister M (1991): Oculofacialbulbar palsy in mother and son: review of 26 reports of familial transmission within the "Möebius spectrum of defects". *J Med Genet* 28:18-26.
- Martínez-Frías ML (1994): Developmental field defects and associations: Epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 49:45-51.
- Martínez-Frías ML (1995): The primary developmental field I: Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 56:374-381.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76:291-296.
- Moore KL, Persaud TVN (2001): Embriología clínica. 6ª Edic. McGraw-Hill Interamericana. México.
- Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Fukurawa S (1997): Möebius-like syndrome associated with a 1;2 chromosome translocation. *Clin Genet* 51:122-123.
- OMIM, Números: 157900, 601471, 604185, y las referencias que incluyen.
- Opitz JM (1993): Blastogenesis and the "Primary Field" in human development. *Birth Defects Orig Artic Ser* XXIX 3-37.
- Parker DL, Mitchell PR, Holmes GL (1981): Poland-Möebius syndrome. *J Med Genet* 18:317-329.
- Rodríguez Criado G, Pérez Aytés A (1999): Möebius sequence, hypogenitalism, cerebral, and skeletal malformations in two brothers. *Am J Med Genet* 86:492-496.
- Rojas-Martínez A, García-Cruz D, García AR, y cols. (1991): Poland-Möebius syndrome in a boy and Poland syndrome in his mother. *Clin Genet* 40:225-228.
- Saint-Martin C, Clapuyt P, Duprez Y, Gharianai S, Verellen G (1998): Möebius sequence and severe pons hypoplasia: a case report. *Pediatr Radiol* 28:932.
- Spranger J, Bernischke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzacher HG, Smith DW (1982): Errors of morphogenesis: concepts and terms: recommendations of an international working group. *J Pediatr* 100:160-165.
- St Charles S, DiMario FJ Jr, Grunnet ML (1993): Möebius sequence: further in vivo support for the subclavian artery supply disruption sequence. *Am J Med Genet* 47:289-293.
- Slee JJ, Smart RD, Viljoen DL (1991): Deletion of chromosome 13 in Möebius syndrome. *J Med Genet* 28:413-414.
- Stevenson RE (1982): The Poland-Möebius syndrome. *Proc Gr Genet Center* 1:26-28.
- Verzijl HTFM, Van Den Helm B, Hamel BCJ, Kuyt LP, Padberg GW, Kremer H (1999): A second gene for autosomal dominant Möebius syndrome is localized to chromosome 10q, in a Dutch family. *Am J Hum Genet* 65:752-756.
- Wishnick MM, Nelson LB, Huppert L (1983): Möebius syndrome and limb abnormalities with dominant inheritance. *Ophthal Paed Genet* 2:77-81.
- Wolff JE, Koutsandreou ACP (2001): Analysis of psychomotor development of ten children with Möebius syndrome (Letter). *Dev Med Child Neurol* 43:71-73.
- Ziter FA, Wisner WC, Robinson A (1977): Three-generation pedigree of a Möebius syndrome variant with chromosome translocation. *Arch. Neurol* 34:437-442.

## MONOSOMIA 1P36: UN SÍNDROME CLÍNICAMENTE RECONOCIBLE\*

F. López-Grondona<sup>1</sup>, L. Rodríguez<sup>1</sup>, E. Mansilla<sup>1</sup>, M.L. Martínez-Fernández<sup>1</sup>, R.M. Arteaga<sup>3</sup>,  
J. Gómez-Ullate<sup>4</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. Madrid.

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

<sup>3</sup> Departamento de Pediatría, Neuropediatría, Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

<sup>4</sup> Departamento de Pediatría, Neonatología, Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

### Summary

#### Title: Monosomy 1p36: A clinically recognizable syndrome

Pure 1p36 deletion is considered a new delineated syndrome that probably is a contiguous gene syndrome, presenting a pattern of clinical manifestation that may be recognizable. This includes moderate to severe psychomotor retardation, hypotonia, microcephaly, postnatal growth retardation, seizures and craniofacial dysmorphism (deep set eyes, low nasal bridge, large anterior fontanelle, midface hypoplasia) which should lead to perform a chromosomal study particularly focussed on this type of deletion.

Terminal region 1p is difficult to visualize and its alterations will only be detected in a High Resolution G-band karyotype, followed by Fluorescence in situ Hybridization techniques (FISH).

Here we present a case which was diagnosed as having a 1p36.22 deletion with High Resolution G-band karyotype confirmed by telomeric FISH.

### Introducción

Es ya ampliamente reconocido que las anomalías estructurales terminales de los cromosomas son una importante causa de retraso mental [DeVries y cols., 2003]. Con el avance de las técnicas de citogenética y los cariotipos de alta resolución, en la actualidad se pueden identificar anomalías que no se reconocían con cariotipos de baja resolución, como es el caso de la monosomía 1p36. Esta alteración se considera hoy como un síndrome de genes contiguos [Slavotinek y cols., 1999]. Sus características clínicas, si bien no contienen rasgos específicos del síndrome, sí se manifiestan como un patrón fenotípico que muchas veces permite sospechar la anomalía. Reconocer este patrón clínico orientará al diagnóstico citogenético, ya que la pequeña deleción involucrada se puede visualizar en un cariotipo de alta resolución y con técnicas de FISH.

### Caso clínico

Recién nacido de sexo femenino, hija de madre sana de 32 años secundípara y padre de 36 años, sano, no consanguíneos. La hermana anterior, que tiene actualmente 6 años, es sana.

El embarazo, que fue deseado, cursó sin patologías y, según refiere la madre, sin exposición a teratógenos conocidos. El parto se produjo a las 41+2 semanas y fue cefálico y eutócico. La recién nacida tuvo un Apgar 9-9, no precisando reanimación. El peso al nacimiento fue de 2.760 g (p<10), la talla 50 cm (p50-75) y el perímetro cefálico 34,5 cm (p50-75). La niña presentó al nacer hipotonía severa, por lo que a los 3 días ingresa en la unidad de neonatos.

En la exploración clínica presentó: orejas bajas con hélix anómalo, raíz nasal ancha, leve hipertelorismo, implantación baja de pelo frontal, pliegue palmar transversal en mano derecha, 2º dedo de ambos pies supraaductus, fosa coxígea ciega, dos manchas café con leche en pierna y muslo izquierdos de 0,3x0,3 cm.

La evaluación neuropediátrica mostró: hipotonía generalizada, reflejos osteotendinosos disminuidos, respuestas auditivas y a estímulos luminosos normales, no fasciculaciones. Durante el sueño presentaba ligeras bradicardias (80-90 latidos por minuto) de recuperación espontánea, por lo que se solicitó evaluación cardiológica que fue normal (ecocardiografía y electrocardiograma normales), la succión y la tolerancia alimentaria fueron buenas. Se inicia estimulación temprana.

Al 5º día de vida presentó dos episodios de crisis tónico-clónicas de 2 minutos de duración. Se descartó infección y

\*Este trabajo ha sido financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (Proyecto PI020028).

se inició tratamiento con fenobarbital a dosis habituales. El EEG, los exámenes bioquímicos, las hormonas tiroideas, las enzimas hepáticas y el estudio electromiográfico fueron normales.

No vuelve a presentar crisis después de suspender el fenobarbital, por lo que se da de alta a los 22 días de vida, con un peso de 3.410 g ( $p < 10$ ), talla de 53 cm ( $p_{50-75}$ ) y perímetro cefálico de 36 cm ( $p_{50}$ ).

Al mes y 25 días de vida reingresa en la unidad de neuropediatría por presentar episodio de mirada fija, movimientos tónico-clónicos de las 4 extremidades de 10 segundos de duración, con pérdida de conciencia y estado post ictal de cansancio. Comienza tratamiento con valproato sódico a dosis progresiva según tolerancia, permaneciendo ingresada durante 7 días. Una vez en casa continúa presentando de forma esporádica episodios de rigidez, con dilatación pupilar.

Al 3<sup>er</sup> mes de vida es evaluada de nuevo, mostrando: Peso 4.280 g ( $< p_3$ ). Talla 57 cm ( $p_{10}$ ). PC 38,5 cm ( $p_{10}$ ). Llanto escaso, con poca modificación ante estímulos. Hipotonía generalizada, nulo sostén cefálico, reflejos osteotendinosos disminuidos de forma generalizada, no fasciculaciones, escasa movilidad activa, ojos profundos, frente prominente y fontanela amplia (Figura 1).

El electroencefalograma con vídeo de una hora y 10 minutos de duración, mostró anomalías focales de morfología epileptiforme localizadas en áreas frontocentrales del hemisferio izquierdo. El estudio de tránsito intestinal mostró el cardias permanentemente abierto con reflujo gastroesofágico continuo, por lo que comienza tratamiento con domperidona. La resonancia magnética de cerebro evidenció pequeñas cavidades intramedulares en región dorsal baja. Los potenciales evocados auditivos, troncoencefálicos y visuales fueron normales.

### Estudio citogenético

El estudio cromosómico fue solicitado al nacimiento por dismorfias e hipotonía, junto con la sospecha de Prader Willi. Se efectuó el estudio para la microdelección 15q11-13 (Locus Prader Willi / Angelman, Sonda SNRPN, Cytocell) que fue normal.

En el cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) se visualiza probable delección terminal en un cromosoma del par 1. Se realiza FISH, con Cromoprobe Multiprobe-T system de Cytocell, que marca los telómeros de todos los cromosomas, confirmándose la ausencia de un telómero 1p y estando el resto de los telómeros en su posición normal, lo que descarta otros reordenamientos teloméricos. El cariotipo es, por tanto, **46,XX,del(1)(p36.22).ish(tel 1p - / tel 1q+)**. Los cariotipos de alta resolución y el estudio de los telóme-

ros de los cromosomas 1 fueron normales en ambos padres, por lo que la alteración de esta paciente se ha producido de novo (Figuras 2-4).

### Comentarios

El síndrome de la delección 1p36 fue delineándose en los primeros años de la década de los 90 [Reish y cols., 1995], fundamentalmente en casos que combinaban la delección con una trisomía parcial al provenir de un cromosoma derivado de una traslocación. En los años posteriores, ha habido un aumento de casos con la delección 1p36 pura. Este incremento se debe sin duda a la mejora en la resolución de los cariotipos y a los casos detectados entre pacientes con retraso mental no filiado en los que se estudiaban rearrreglos subteloméricos [Girardeau y cols., 1997; Knight y cols., 1999].

Existen alrededor de 50 casos descritos de monosomía 1p36 pura, estimándose su frecuencia en 1/10.000 RN vivos, por lo que parece que es más frecuente que otros síndromes de delección terminal, por ejemplo, la monosomía 5p que tiene una frecuencia de 1/45.000 [Shapira y cols., 1997].

En los cariotipos de baja resolución el diagnóstico citogenético pasa fácilmente desapercibido, dado que la delección es muy pequeña y se encuentra en una región de bandas claras difícil de visualizar. Por todo esto, al tener un patrón clínico que permite su sospecha, es posible la realización del cariotipo de alta resolución, analizando preferentemente el cromosoma 1, y/o la aplicación de técnicas de FISH que permitan confirmar la existencia de la delección. Se ha cuantificado que uno de cada 30 afectados proviene de una traslocación en los padres [Wu y cols., 1999] por lo que siempre debe realizarse el cariotipo a ambos progenitores.

Como ya hemos comentado, los pacientes con delecciones terminales del brazo corto del cromosoma 1 presentan unas características clínicas que, aunque no son específicas del síndrome, presentan un patrón fenotípico que permite la sospecha de la alteración cromosómica. Este patrón consiste en:

**Retraso psicomotor:** Se presenta en más del 90% de los casos, con un amplio rango que va de moderado a severo y con un importante compromiso del lenguaje en la mayoría de los casos. Suele haber hipotonía al nacimiento y/o durante la infancia, también en el 90% de los casos [Shapira y cols., 1997].

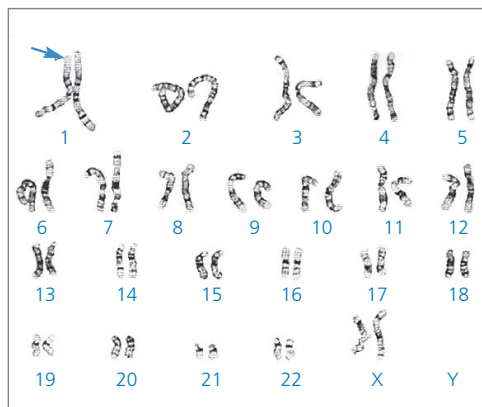
**Microcefalia y Retraso del crecimiento:** Ambos signos pueden estar presentes al nacimiento e invariablemente aparecen durante el primer año de vida, suponiendo un compromiso generalmente severo para el niño. Se han des-

FIGURA 1



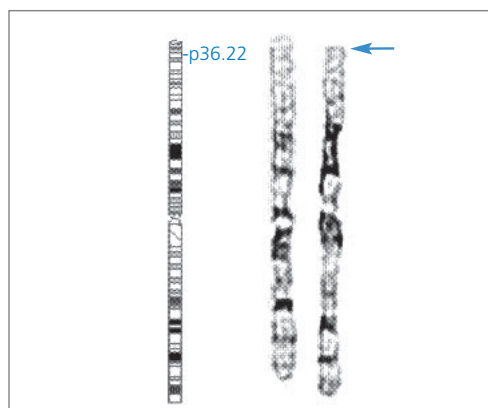
Paciente a los tres meses de edad

FIGURA 2



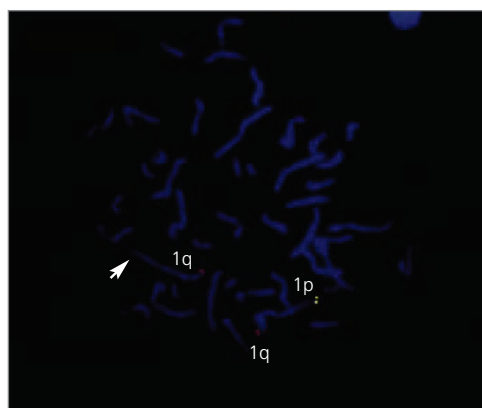
Cariotipo de alta resolución de la paciente, la flecha indica el cromosoma 1 delecionado

FIGURA 3



Ideograma del cromosoma 1 y cromosomas 1 de la paciente. A la derecha el delecionado

FIGURA 4



FISH con la sonda para los telómeros p y q de ambos cromosomas 1, que muestra ausencia de una señal amarilla, correspondiente a uno de los telómeros 1p

critos casos con la monosomía 1p36 que tenían obesidad y un fenotipo similar al síndrome de Prader Willi, planteándose la posibilidad de imprinting para explicar la variabilidad en la expresión [Keppler-Noreuil y cols., 1995]. No obstante, Shapira y cols. [1997] no confirmaron esa suposición.

**Epilepsia:** Puede presentarse en forma de crisis simples, complejas, focales o generalizadas, generalmente es de aparición precoz y a veces de difícil control, aunque se han descrito casos en que desaparece a los pocos años de vida.

**Dismorfias craneofaciales:** La más comúnmente descrita es una fontanela amplia con frente prominente, los ojos son profundos de apertura palpebral estrecha con hipertelorismo. El puente nasal bajo y la hipoplasia mediofacial también son características frecuentes. Las orejas son displásicas o pequeñas y bajas. Se han descrito también fisuras orales, prognatismo y asimetrías faciales.

**Otras alteraciones incluyen:** cardiopatías de todo tipo, anomalías del sistema nervioso central, compromiso visual y auditivo, cifoescoliosis, alteraciones del comportamiento (autismo, autoagresiones), acortamientos dactilares y sobreposición de dedos. En casos aislados se han descrito también: fístula rectovaginal y ano imperforado, polidactilia, lobulación pulmonar anómala, estenosis espinal congénita y síndrome de Sturge Weber.

Los estudios moleculares han relacionado la severidad de la expresión clínica con la mayor extensión de la delección [Shapira y cols., 1997; Wu y cols., 1999]. Además, hay claras evidencias de que en la región 1p36.1-1p36.3 habría uno o más genes supresores de tumores [Martinsson y cols., 1995; Cheng y cols., 1995], ya que se han publicado al menos tres niños con distintas alteraciones de esta región y neuroblastoma. No obstante en un estudio publicado con mayor número de casos con delección 1p36, ninguno de los niños, entre 6 meses y 17 años, había desarrollado neuroblastoma [Wu y cols., 1999].

En el caso que presentamos el diagnóstico se hizo directamente con el cariotipo de alta resolución, confirmándose posteriormente con FISH. El patrón fenotípico de la niña a los tres meses de edad concuerda con el descrito en la monosomía 1p36, con una frente abombada, fontanela anterior amplia, ojos profundos y puente nasal bajo, además de un reflujo gastroesofágico severo que requiere medicación. Sin embargo, otros signos clínicos como las manchas café con leche y la fosita sacra, presentes en nuestro caso, no aparecen descritos en casos anteriores. La niña presentaba al nacimiento hipotonía severa, crisis epilépticas de difícil control, y un retraso en el desarrollo pondoestatural que ha sido progresivo, de modo que su peso pasó desde el p10 al nacimiento a menos del p3 a los tres meses. La talla al nacimiento estaba en el p50-75 y pasó al p10, y el perímetro cefálico del p50-75 al p10. En estos niños debe realizarse

estimulación precoz y estudios complementarios visuales y auditivos.

En conclusión, creemos que la posibilidad de que el neonatólogo/pediatra pueda sospechar la existencia de esta alteración cromosómica (delección 1p36) por el aspecto clínico, es de una gran utilidad para orientar la búsqueda directa de la alteración. Ello redundará en una mayor rapidez diagnóstica con el consiguiente efecto para el pronóstico, tratamiento y para una información correcta a la familia.

## Referencias

- Cheng NC, Van Roy N, Chan A, et al. (1995): Deletion mapping in neuroblastoma cell lines suggests two distinct tumor suppressor genes in the 1p35-36 region, only one of which is associated with N-myc amplification. *Oncogene* 10:291-7.
- De Vries BBA, Winter R, Schinzel A, Van Ravenswaaij-Arts C (2003): Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet* 40:385-98.
- Girardeau F, Taine L, Biancalana V, Delobel B, Journel H, Missirian C, Lacombe D, Bonneau D, Parent P, Aubert D, Hauck Y, Croquette MF, Toutain A, Mattei MG, Loiseau HA, David A, Vergnaud G (2001): Use of a set of highly polymorphic minisatellite probes for the identification of cryptic 1p36.3 deletions in a large collection of patients with idiopathic mental retardation. *J Med Genet* 38:121-5.
- Keppler-Noreuil KM, Carroll AJ, Finley WH, Rutledge SL (1995): Chromosome 1p terminal deletion: report of new findings and confirmation of two characteristic phenotypes. *J Med Genet* 32:619-22.
- Knight SJL, Regan R, Nicod A, Horsley SB, Kearney L, Homfray T, Winter RM, Bolton P, Flint J (1999): Subtle chromosomal rearrangement in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 354:1676-81.
- Martinsson T, Sjöberg RM, Hedborg F, Kogner P (1995): Deletion of chromosome 1p loci and microsatellite instability in neuroblastomas analyzed with short-tandem repeat polymorphisms. *Cancer Res* 55:5681-6.
- Reish O, Berry SA, Hirsch B (1995): Partial monosomy of chromosome 1p36.3: characterization of the critical region and delineation of a syndrome. *Am J Med Genet* 59:467-475.
- Riegel M, Castellan C, Balmer D, Brecevic L, Schinzel A (1999): Terminal deletion, del(1)(p36.3), detected through screening for terminal deletions in patients with unclassified malformation syndromes. *Am J Med Genet* 82:249-53.
- Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, Spikes AS, Elder FFB, Sutton VR, Korenberg JR, Greenberg F, Shaffer LG (1997): Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet* 61:642-45.
- Slavotinek A, Shaffer LG, Shapira SK (1999): Monosomy 1p36. *J Med Genet* 36:657-63.
- Wu YQ, Heilstedt HA, Bedell JA, May KM, Starkey DE, McPherson JD, Shapira SK, Shaffer LG (1999): Molecular refinement of the 1p36 deletion syndrome reveals size diversity and a preponderance of maternally derived deletions. *Hum Mol Genet* 8:313-21.
- Zenker M, Rittinger O, Grosse KP, Speicher MR, Kraus J, Rauch A, Trautmann U (2002): Monosomy 1p36 - A recently delineated, clinically recognizable syndrome. *Clin Dysmorphol* 11:43-48.

## 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/micropthalmia) 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 esofago.....	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 (afalanga, 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 ofre-

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.

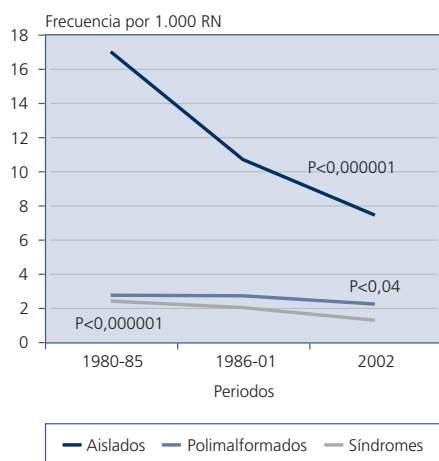
Para finalizar, cuando se han cumplido 50 años del descubrimiento de la estructura del ADN, queremos hacer una reflexión sobre cuál ha sido la evolución de la investigación sobre los defectos congénitos en el ser humano. Inicialmente, a raíz del suceso de la talidomida, se centraron los esfuerzos en 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**



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.

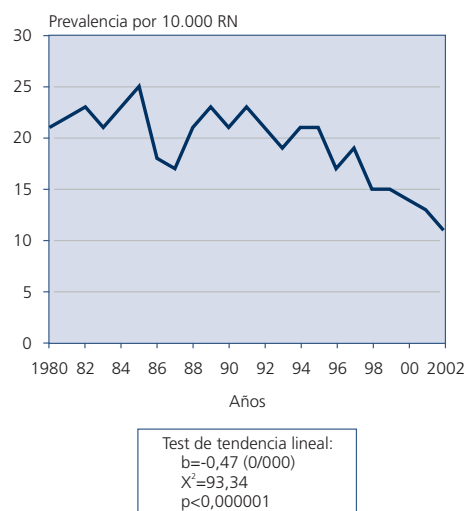
Martínez-Frías ML (2003b): Anomalia de Möebius y el concepto de secuencia malformativa: Importancia del conocimiento y uso adecuado de la terminología. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V(2):5-12.

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-

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



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.

## SÍNDROMES MUY POCO FRECUENTES

M.L. Martínez-Frías<sup>1,2</sup>, J. Mendioroz<sup>1</sup>, F. López-Grondona<sup>1</sup>, E. Bermejo<sup>1</sup>, E. Rodríguez-Pinilla<sup>1</sup>, P. Aparicio<sup>3</sup>, M. Blanco<sup>4</sup>, F. Centeno<sup>5</sup>, L. Cuevas<sup>1</sup>, A. Foguet<sup>6</sup>, J.A. López<sup>7</sup>, P. Plaja<sup>8</sup>, A. Pantoja<sup>9</sup>, L. Rodríguez<sup>1</sup>, A. Rodríguez<sup>9</sup>, L. Valdivia<sup>10</sup>, M.S. Vázquez<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

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

<sup>3</sup> Servicio de Pediatría, Hospital General Yagüe, Burgos [C. de Castilla y León].

<sup>4</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Xeral de Vigo (Pontevedra) [C. de Galicia].

<sup>5</sup> Servicio de Pediatría, Hospital del Río Hortega. Valladolid [C. de Castilla y León].

<sup>6</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Sant Jaume de Olot (Girona) [C. de Cataluña].

<sup>7</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Rafael Méndez. Lorca (Murcia) [C. de Murcia].

<sup>8</sup> Servicio de Pediatría, Hospital General de Albacete [C. de Castilla-La Mancha].

<sup>9</sup> Servicio de Pediatría, Hospital General Básico. Motril (Granada) [C. de Andalucía].

<sup>10</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Margarita. Córdoba [C. de Andalucía].

### Summary

#### Title: Very few frequent syndromes

This section is based on two facts: First, that the majority of the malformation syndromes are very few frequent. Second, the progressive generalization in our country of the prenatal diagnosis with a high resolution echography performed to all women between 18-20 weeks of gestation as a Service of the National Health System, together with the possibility of voluntary interruption of gestation if fetal anomalies are detected. Thus, the impact of prenatal diagnosis is that the frequency at birth of these syndromes shows an important and progressive decreasing trend. For these reasons, in addition to the difficulty for pediatricians and geneticists or our population to diagnose these usually rare syndromes, the impact of prenatal diagnosis increases the usual difficulties that the young pediatricians and geneticists have to identify these pathologies. This increases the possibility that some affected patients can remain undiagnosed for a long time, or even never be diagnosed.

As started last year in this section of the "Boletín del ECEMC", we present other six syndromes of low frequency in our country.

### Introducción

Esta sección se justifica y se basa en dos hechos: Primero, que una gran mayoría de los síndromes malformativos presentan unas frecuencias al nacimiento muy bajas. Segundo, que se ha ido generalizando la posibilidad de que las mujeres embarazadas tengan acceso a una ecografía de alta resolución (que se realiza entre las 18-20 semanas) dentro de los servicios del Sistema Nacional de Salud, junto con la posibilidad legal de interrumpir el embarazo si se detectan defectos fetales. Como consecuencia del impacto del diagnóstico prenatal, la frecuencia al nacimiento de los síndromes malformativos muestra un importante y progresivo descenso.

Por tanto, además de las dificultades que normalmente existen para que los pediatras y genetistas jóvenes de nuestro país puedan conocer y diagnosticar estos síndromes muy raros, al nacer menos niños afectados debido al impacto del diagnóstico prenatal, esas dificultades van a ser aún mayores. Esto puede dar lugar a que algunos pacientes tarden mucho tiempo en ser diagnosticados, o no lleguen a serlo nunca, con la consiguiente angustia familiar y ausencia de una información correcta sobre sus riesgos.

Como ya expusimos al inicio de este nuevo apartado del "Boletín del ECEMC" del año 2002, con objeto de facilitar el reconocimiento de estos síndromes malformativos raros, este año presentamos otros seis.

**FIGURA 1**  
**SÍNDROME DE ROBINOW AUTOSÓMICO RECESIVO. (CASO 51-345)**

La forma recesiva del síndrome de Robinow, que es usualmente dominante, presenta las mismas características que la forma dominante, con la "cara de feto", presentando frente prominente, hipertelorismo, nariz pequeña, anomalías orofaciales, acortamiento mesomérico, e hipoplasia de genitales. La diferencia clínica con la forma dominante consiste en que en la forma recesiva se presentan múltiples anomalías vertebrales y de costillas. Se considera que puede ser muy frecuente en Turquía, de donde procedían los primeros casos descritos en parejas consanguíneas. La frecuencia se desconoce. En el ECEMC tenemos 2 casos en recién nacidos vivos (RNV), lo que da una frecuencia de 0,1 por 100.000 RNV, y aunque ésta sea la frecuencia mínima, el síndrome es realmente muy poco frecuente.

El gen se ha localizado en el cromosoma 9, concretamente en la región 9q22 (Afzal y cols. 2000. Hum Genet 106:351-354), quienes han observado mutaciones en el dominio intracelular y extracelular del gen ROR2. La naturaleza de estas mutaciones sugiere que la forma recesiva del síndrome de Robinow es causada por una pérdida de la actividad del gen ROR2. Van Bokhoven y cols. (2000; Nature Genet 25:423-426), demostraron que las mutaciones producen una parada prematura de los codones y una proteína no funcional. Mutaciones dominantes en este gen ROR2, dan lugar al tipo B de braquidactilia, por lo que se consideran alélicos.



Frecuencia  
en el ECEMC:  
2/1.942.617 RNV  
0,10 por 100.000 RNV

**FIGURA 2**  
**SÍNDROME DE GOLTZ. (CASOS: 37-129 Y 38-1381)**

El síndrome de Goltz o síndrome de hipoplasia dérmica focal es una rara dermatosis asociada a trastornos de múltiples órganos, de herencia dominante ligada al X. La mayoría de los casos descritos son mujeres, ya que para los varones homocigotos la enfermedad es letal intrauterinamente. Los rasgos más característicos son lesiones atróficas hipo o hiperpigmentadas de la dermis, de distribución lineal, bilateral y asimétrica, fundamentalmente localizadas en extremidades inferiores con, a veces, herniación de la grasa circundante. Su expresividad es variable pero los afectados suelen presentar además alteraciones óseas, sobre todo con osteopatía estriada, sindactilia del 3er y 4º dedo, ausencia de dedos centrales ("mano en pinza de langosta"), y polidactilia, defectos oculares (coloboma, microftalmía, estrabismo, ectopia lenticis), microcefalia, retraso mental, papilomas alrededor de los labios y diversas anomalías cardíacas y digestivas; puede haber formas muy graves. El gen se cree que se sitúa en la región Xp22, aunque hay casos de afectados que no presentan esta mutación. Se ha sugerido también una forma autosómica que podría localizarse en el cromosoma 9, concretamente en la región 9q32.

En el ECEMC hemos identificado 2 casos en recién nacidos vivos (RNV), lo que se traduce en una frecuencia de 0,10 por 100.000 RNV.



Frecuencia en el ECEMC:  
2/1.942.617 RNV  
0,10 por 100.000 RNV

**FIGURA 3**  
**SÍNDROME DE CEFALO-POLISINDACTILIA DE GREIG. (CASOS: 68-293, 81-173 Y 81-251)**

Este es uno de los diferentes síndromes considerados autosómicos dominantes que presentan cefalopolisindactilia. Los afectados tienen polisindactilia, generalmente postaxial en manos y preaxial en pies con un primer dedo ancho y con falange terminal bifida. Estos defectos se asocian en grado variable a anomalías craneofaciales que incluyen macrocefalia, abombamiento frontal, hipertelorismo y puente nasal ancho. Ocasionalmente hay agenesia del cuerpo calloso. Se ha denominado síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (SCPSG), ya que algunos casos que no presentaban polisindactilia, se consideraron diferentes y se denominaron "síndrome de Greig". En tres pacientes con SCPSG se observó que tenían una translocación que interrumpía el gen "zinc-finger" GLI3 que se ha mapeado en 7p13. Igualmente, se han detectado mutaciones puntuales del gen GLI3 en casos con este síndrome, y podría ser un síndrome de microdelección. Estos resultados se han observado así mismo en el gen y cromosoma homólogos del ratón, produciendo unas manifestaciones fenotípicas similares a las del síndrome de Greig.

Estudios moleculares recientes, han demostrado que síndromes muy diferentes desde el punto de vista clínico, como el de Pallister-Hall (SPH) y el de la polidactilia postaxial tipo A (PPA-A1), son producidos también por una mutación en el gen GLI3. Las mutaciones son:

Para el síndrome de cefalo-polisindactilia de Greig: GLI3,1486C>T.

Para el síndrome de Pallister-Hall: GLI3,2023delG.

Para la polidactilia postaxial tipo A1: localizado en 7p13, no secuenciado.

La frecuencia de aparición del SCPSG es baja. En el ECEMC tenemos tres casos registrados, lo que da una frecuencia de 0,15 por 100.000 RNV.



**Frecuencia en el ECEMC:**  
**3/1.942.617 RNV**  
**0,15 por 100.000 RNV**

**FIGURA 4**  
**SÍNDROME OTO-PALATO-DIGITAL TIPO I. (CASO: 79-211)**

El síndrome oto-palato-digital (OPD) es un síndrome poco frecuente, que se considera debido a un gen semi-dominante ligado al cromosoma X. Este síndrome presenta diferentes afectaciones esqueléticas, sordera de transmisión por afectación de la cadena osicular, paladar hendido y leve retraso mental. La cara, que se describe como con aspecto de un "púgil", se caracteriza por tener hipertelorismo, arcos supraorbitarios prominentes, puente nasal ancho, nariz y boca pequeñas y fisuras palpebrales antimongoloides. El aspecto de los pies es particularmente característico con un primer dedo ancho, incurvado lateralmente y muy separado del segundo. Se han descrito dos formas: el OPD I con manifestaciones más leves, y el OPD II que tiene unas manifestaciones mucho más graves y es letal en varones. Se supuso que ambos tipos podrían ser alélicos. Estudios de ligamiento situaron al gen del síndrome OPD I en la región Xq27-q28. Posteriormente, y por estudios de ligamiento, se localizó la forma alélica OPD II en la región más distal Xq28. Más recientemente, en este mismo año 2003, se ha demostrado que ambos tipos, OPD I y OPD II, se producen por una serie de mutaciones funcionales en el gen que codifica la filamina A (FLNA).

La frecuencia de presentación es muy baja, puesto que sólo hemos identificado un caso en el ECEMC (0,05 por 100.000 RNV).



**Frecuencia en el ECEMC:**  
**1/1.942.617 RNV**  
**0,05 por 100.000 RNV**

**FIGURA 5**  
**SÍNDROME DE KINGSTON. (CASO: 85-275)**

El síndrome de Kingston, es un síndrome autosómico dominante que tiene una expresión clínica muy variable. En general los afectados presentan coloboma de iris, aunque pueden tener otras anomalías oculares (como anoftalmía/microftalmía, glaucoma, estrabismo), labio leporino y retraso mental en grado variable de moderado a grave. También se han descrito otros hallazgos clínicos que se han considerado parte de las manifestaciones de este síndrome, entre ellas sordera neurosensorial, hematuria y alteraciones de la movilidad extraocular.

Existen muy pocos casos publicados, por lo que se considera muy raro. De hecho, en el ECEMC sólo se ha identificado un caso, lo que da una frecuencia de 1/1.942.617 RNV.

**Frecuencia en el ECEMC:**  
**1/1.942.617 RNV**  
**0,05 por 100.000 RNV**

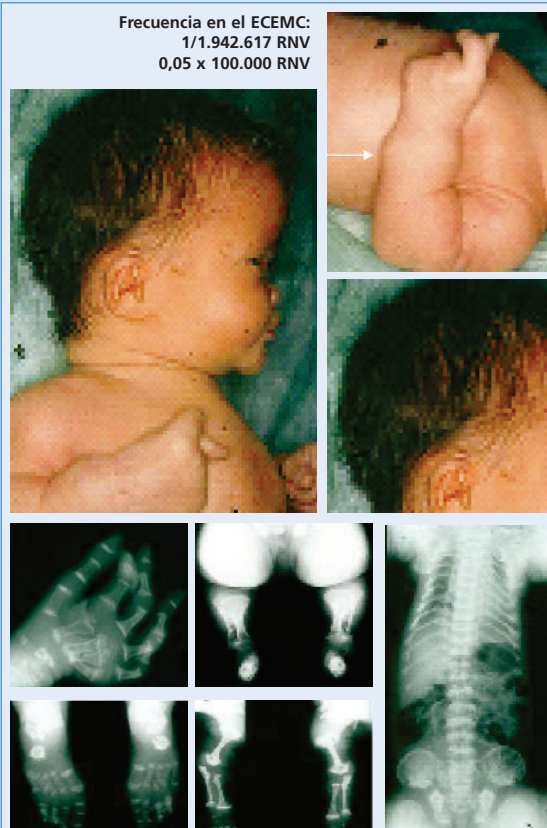


**FIGURA 6**  
**DISPLASIA METATRÓPICA AUTOSÓMICA DOMINANTE. (CASO 29-2585)**

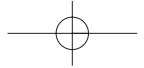
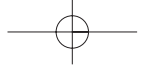
Este síndrome constituye una rara displasia ósea parecida a la displasia de Kniest. Su nombre (que procede del griego) indica que evolutivamente se va produciendo un cambio o reversión de las proporciones del cuerpo. De hecho, al nacer el niño presenta unas extremidades cortas que podrían recordar a la acondroplasia, pero en la evolución se produce un cambio corporal que da un aspecto que evoca al síndrome de Morquio. En los niños que presentan este síndrome se observan las siguientes características: las articulaciones son prominentes, el tórax es estrecho y el coxis largo, que puede dar lugar a un apéndice caudal. Radiológicamente se aprecia estrechamiento de las metafisis y deformidades epifisarias. Las vértebras adelgazan con el tiempo y el paciente desarrolla una cifoescoliosis muy grave. Se cree que se transmite de forma autosómica recesiva, aunque parece existir también una forma dominante, por lo que se ha sugerido que los casos "recesivos" podrían ser debidos a mosaicismo gonadal. Se ha propuesto que puede haber tres tipos: el tipo 1 (forma recesiva no letal), el tipo 2 (forma dominante no letal), y el tipo 3 (forma letal que produce la muerte fetal o en el nacimiento).

En el ECEMC se ha diagnosticado sólo el caso que presentamos lo que da una frecuencia de 1/1.942.617 RNV.

**Frecuencia en el ECEMC:**  
**1/1.942.617 RNV**  
**0,05 x 100.000 RNV**



Martínez-Frías y cols. 1998. *An Esp Pediat* 49:174-176



## II. EPIDEMIOLOGÍA Y TERATOLOGÍA: RESULTADOS SOBRE LOS DATOS DEL ECEMC

# EVOLUCIÓN DE CIERTAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LAS MADRES DE NIÑOS SIN DEFECTOS CONGÉNITOS A LO LARGO DE LOS ÚLTIMOS 26 AÑOS Y POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

M. L. Martínez-Frías<sup>1</sup>, E. Bermejo<sup>2</sup>, E. Rodríguez-Pinilla<sup>2</sup>, L. Cuevas<sup>2</sup> y Grupo Periférico del ECEMC<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Directora del ECEMC y del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Prof. Dpto. de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

<sup>2</sup> ECEMC y Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.

<sup>3</sup> El Grupo Periférico está constituido por los médicos que forman parte del ECEMC (listados en el apartado VII de este Boletín)

## Summary

In this study we analyzed the evolution of maternal age along time (the last 26 years) and by Spanish Regions. We also estimated the sex ratio by each year of maternal age in the first pregnancy and in women with more than one previous pregnancy. The results showed that in all Spanish Regions, with some differences among them, there was an important increase in maternal age as the number of sibs increased. We also observed throughout the country an increase in the number of women working outside of the home. Additionally, the sex ration in the first pregnancy by each year of maternal age showed a high proportion of males in each maternal age from 15 years of age to 36, but from 37 onwards, there were more females than males. This inversion was not observed in mothers with more than one previous pregnancy, who had more males than females in almost all ages.

The progressive incorporation of women to the workforce is one of the factors used to explain the observed increasing age for the first pregnancy. This increasing maternal age could have different consequences, such as the alleged potential effect on the sex ratio at birth. Several authors have tried to explain these changes by applying the Trivers and Willard's model that hypothesizes that vertebrates adaptively vary the sex ratio of their offspring in response to the mother's physical condition. We posit that this relationship is more complex than this. The notable advances in biomedical scientific knowledge and obstetric care have had a marked influence on human beings, not only as it relates to reproduction but also during all the stages of their lives. This influences all adaptive biological mechanisms that, together with the physiological differences with animals including primates, does not make it possible to apply the Trivers and Willard model to human beings.

## Introducción

La incorporación de la mujer al trabajo fuera de casa, es una de las razones que se esgrimen para explicar el progresivo aumento de la edad a la que las mujeres tienen su primer hijo. Por otra parte, el gran desarrollo que ha tenido la Obstetricia, y el diagnóstico prenatal junto con la posibilidad legal de interrumpir la gestación si el feto presenta defectos congénitos, han contribuido también al incremento de mujeres que deciden tener hijos con edades más avanzadas. Este incremento de la edad de la madre va a tener diferentes consecuencias, entre las que podemos considerar su potencial efecto sobre el número de hijos y sobre la proporción de sexos al nacimiento. La variación de la proporción sexual al nacimiento y su evolución a lo largo del tiempo, han sido objeto de interés desde hace muchos años [Gaulin y Robbins, 1991; Chacon-Puignau y cols., 1996; Coney and Mackey, 1998; Vartiainen y cols., 1999; Gutiérrez-Adán y cols., 2000; Braza y cols., 2001; Jongbloet y cols. 2001].

En este trabajo mostramos cómo es esta situación y su evolución a lo largo de los últimos 26 años en España y por Comunidades Autónomas.

## Material y Métodos

Hemos analizado los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Este es un Programa de investigación sobre las causas de los defectos congénitos, que está estructurado como un estudio de tipo caso-control y de base hospitalaria, que se inició en abril de 1976. El ECEMC está organizado en dos grupos: El grupo *Periférico*, que está constituido por pediatras, neonatólogos y ginecólogos de hospitales distribuidos por todas las Comunidades Autónomas. Este grupo de médicos es el encargado de identificar los niños que tienen malformaciones (son los casos), seleccionar los controles (niños sin defectos congénitos), y recoger una serie de datos (siguiendo una metodología muy estricta) en los casos y los controles,

utilizando unos protocolos comunes para todos. Como controles se eligen a los niños que nacen inmediatamente después de un niño malformado (caso), que ocurre en el mismo hospital y que tenga el mismo sexo que el caso. El grupo *Coordinador*, que está localizado en Madrid, lo integra un grupo multidisciplinario de expertos en dismorfología, genética clínica y citogenética, epidemiología y teratología clínica, aparte de contar con el soporte logístico de informáticos y bioestadísticos. El personal del grupo Coordinador, codifica y corrige la información, la analiza desde un punto de vista epidemiológico, estudia los casos tanto con un enfoque clínico como citogenético y, junto con el grupo periférico, realiza el diagnóstico de los niños malformados. El ECEMC constituye, desde sus inicios, una red temática de investigación multidisciplinaria sobre defectos y malformaciones congénitas [Martínez-Frías, 2002].

Para este trabajo, se han utilizado sólo los datos de las madres de los niños seleccionados como controles (son niños sin defectos congénitos). Durante el periodo comprendido entre enero de 1977 y junio de 2002, el total de niños controles registrados es de 30.956, que proceden de un total de 124 hospitales localizados en 45 provincias de todas las Comunidades Autónomas.

En la Tabla 1 se indica el tamaño de la muestra de madres de niños controles distribuidos por las Comunidades Autónomas de las que proceden. Hemos de tener en cuenta que, cuando nos referimos a Baleares, los datos de todo el periodo proceden de Mahón y en los últimos años también de Manacor.

Como la selección de los controles se hace según el sexo de los malformados, para el análisis de la proporción

sexual al nacimiento en relación con la edad materna y la paridad, excluimos siempre el control. De esta forma, analizamos la proporción sexual de los primeros hijos en las madres de los controles que tuvieron dos o más embarazos. Para detectar el potencial efecto de la multiparidad, analizamos la proporción de sexos en el penúltimo hijo de las madres con tres o más gestaciones, ya que el último embarazo corresponde siempre al control, por lo que se excluye. Por tanto, para el análisis del sexo, excluimos las madres primíparas, en las que el control era su primer hijo, y las madres que tuvieron sus hijos tras seguir un tratamiento de reproducción asistida. La muestra total para estos análisis es, pues, de 14.352 madres con dos o más embarazos y 5.592 con tres o más embarazos.

Para los análisis estadísticos se han utilizado los siguientes procedimientos: test de tendencia lineal (Chi-cuadrado con un grado de libertad) para el análisis de las tendencias temporales y por diferentes estratos. La hipótesis nula de este test establece que no existen diferencias en los incrementos o descensos de los valores observados en cada estrato. La Chi-cuadrado de homogeneidad (K-1 grados de libertad), cuya hipótesis nula establece que no existen diferencias entre los valores de los distintos estratos. Para el estudio de las medias se utilizó la t de Student para comparaciones de dos medias y la ANOVA para comparación de varias medias.

## Resultados

En primer lugar, sobre el total de madres calculamos la media del número de hijos por madre, y las medias de

TABLA 1  
DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CONTROLES POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

COMUNIDADES AUTÓNOMAS	Nº CONTROLES
ANDALUCÍA .....	2.796
ARAGÓN .....	256
PRINCIPADO DE ASTURIAS .....	576
ISLAS BALEARES (sólo Mahón y Manacor) .....	276
CANARIAS .....	938
CANTABRIA .....	706
CASTILLA – LA MANCHA .....	4.589
CASTILLA Y LEÓN .....	3.537
CATALUÑA .....	3.775
COMUNIDAD VALENCIANA .....	1.137
EXTREMADURA .....	1.774
GALICIA .....	1.953
LA RIOJA .....	761
COMUNIDAD DE MADRID .....	1.804
REGIÓN DE MURCIA .....	2.395
COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA .....	851
PAIS VASCO .....	2.832
<b>TOTAL .....</b>	<b>30.956</b>

EVOLUCIÓN DE CIERTAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LAS MADRES DE NIÑOS SIN DEFECTOS CONGÉNITOS A LO LARGO DE LOS ÚLTIMOS 26 AÑOS Y POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

edades maternas en el momento del nacimiento del último hijo, que es el seleccionado como control, y estudiamos también su evolución a lo largo del tiempo. En la parte de arriba de la Gráfica 1 se muestra la tendencia decreciente de las medias del número de hijos por madre en cada año del estudio y, en la parte inferior de la gráfica, la tendencia creciente en la media de las edades maternas a lo largo de los 26 años del estudio. El análisis de regresión lineal muestra que las dos tendencias son estadísticamente muy significativas ( $p < 0,000001$ ).

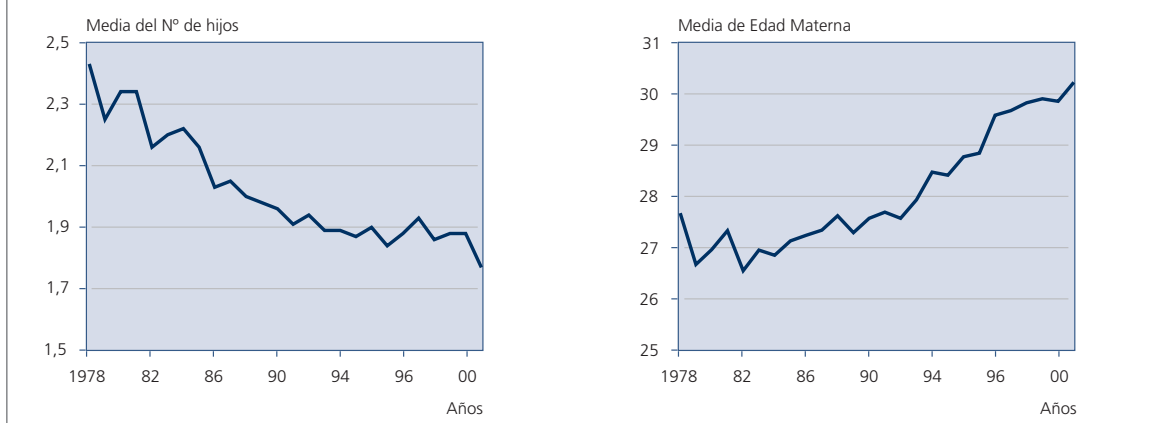
Con objeto de precisar mejor la relación entre el incremento de la edad de la madre y el número de hijos, analizamos la evolución de las edades que tenían las madres cuando tuvieron el primer hijo. El resultado mostró una tendencia lineal creciente a lo largo del tiempo que era estadísticamente muy significativa (datos no mostrados). Hicimos el mismo análisis de las edades medias de las madres en el primer hijo, pero considerando todos los años en conjunto para cada comunidad autónoma (Gráfica 2), y observamos grandes diferencias entre las distintas circunscripciones autonómicas, que son estadísticamente muy significativas (ANOVA:  $F = 48,00$ ;  $p < 0,01$ ). Así, mientras en Andalucía, Canarias y Galicia, muestran las menores edades a las que las mujeres tienen a su primer hijo (medias entre 23 y 24 años), las mujeres de Aragón son las que más tarde lo tienen (más de 27 años de media), seguida de Cantabria, con una media superior a 26 años.

En la Gráfica 3 se muestra la evolución a lo largo del tiempo y por comunidades autónomas, de las medias de las edades de las madres cuando tuvieron su primer hijo. Como se aprecia claramente en la gráfica, el incremento que se ha producido en la edad a la que las mujeres tienen su primer hijo ha sido uniforme en todo el país, aunque muestra di-

ferencias entre las Comunidades en cuanto a la magnitud de las edades y sus incrementos a lo largo del tiempo. Así, mientras Andalucía, Asturias, Canarias, Galicia, y Baleares (Mahón y Manacor) parten de edades maternas muy jóvenes (menores de 23 años) en el año 1977, en otras Comunidades como Aragón son mucho más altas. Y aunque los primeros datos que tenemos de Aragón son del periodo 1986-1990, en ese año la media de la edad a la que las mujeres tenían su primer hijo era de cerca de 27 años, muy por encima del resto de Autonomías en ese mismo periodo de tiempo, lo que permite sospechar que pudiera ser superior también en los periodos anteriores.

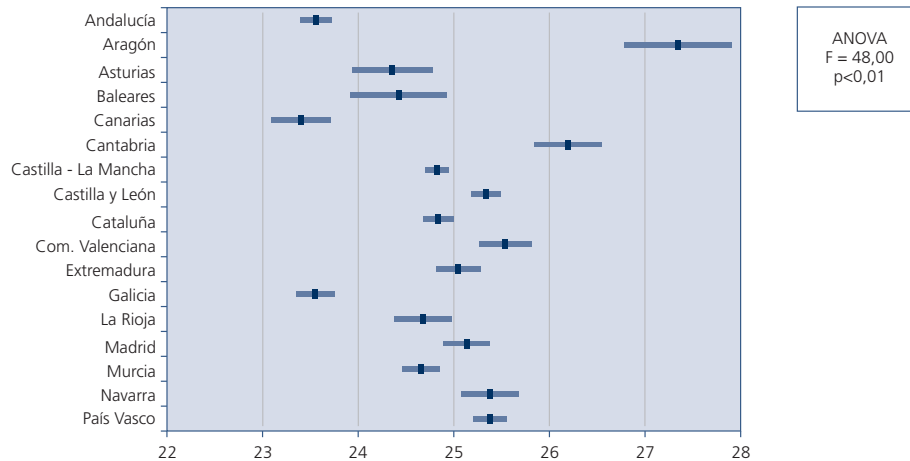
Sobre el total de datos acumulados, analizamos la proporción de madres que trabajaban fuera de casa durante el embarazo, y su evolución por años. Los resultados mostraron un incremento secular muy significativo, que pasaba del 5% observado en los primeros años del estudio a una proporción de madres que trabajan fuera de casa en el 2002 que superaba el 60%. En la Gráfica 4 se presenta esa evolución a lo largo del tiempo por Comunidades Autónomas. Al igual que observamos sobre el aumento en la edad de las madres, se ha producido un importante incremento de las mujeres que se han ido incorporando al trabajo fuera de casa a lo largo del tiempo en todas las circunscripciones, que también muestra diferencias entre ellas, tanto en los porcentajes de los que se parte en el primer periodo de tiempo analizado (1977-1980), como en los porcentajes alcanzados en el periodo 2001-2002. De nuevo es en la Comunidad de Aragón donde se observan los mayores porcentajes en todos los periodos, seguida de Baleares (sólo datos de Mahón y Manacor). En estas dos circunscripciones, se parte de unos porcentajes superiores al 50% en el periodo 86-90 en Aragón y de más del 40% en el periodo 81-85 en Ba-

GRÁFICA 1  
DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE LA MEDIA DEL NÚMERO DE HIJOS Y DE LA MEDIA DE EDAD MATERNA



GRÁFICA 2

## MEDIA DE LA EDAD MATERNA EN EL PRIMER HIJO. DISTRIBUCIÓN POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS



leares, llegando a superar el 80% en el 2001-2002, en las dos regiones, porcentaje que está por encima del alcanzado por el resto de las Comunidades Autónomas.

En la Gráfica 5, mostramos para el total de los datos, cómo ha sido la evolución secular de las medias de edad materna en el primer hijo, separando las madres que trabajan sólo en casa de las que además trabajan fuera de casa. Aunque el incremento de la edad empieza antes y es mucho más importante en las mujeres que trabajan fuera de casa, a partir del año 1991 se está produciendo un importante incremento en la edad a las que las mujeres tienen su primer hijo también en las que trabajan en casa, aunque sin llegar a alcanzar los niveles de las que trabajan fuera.

Con objeto de analizar la relación entre la edad materna y la proporción de sexos en sus hijos, en la Gráfica 6 se representa la proporción sexual en el primer hijo de las madres de los niños controles agrupadas por cada año de edad, desde los 15 a los 42 años. En todas las edades maternas, prácticamente hasta los 36 años, la proporción de niños en el primer embarazo es ligeramente mayor que la de niñas. Sin embargo, a partir de los 37 años se invierte la gráfica siendo mayor la proporción de niñas.

Para medir un potencial efecto de la multiparidad en la proporción sexual de los hijos siguientes, en la Gráfica 7 se representa lo mismo que en la Gráfica 6, pero para la proporción sexual en el hijo inmediatamente anterior al último (que sería el control), en madres con tres embarazos o más. Los resultados son similares, si bien, no se observa tan claramente la inversión de la proporción sexual que se observaba en el primer hijo.

## Discusión

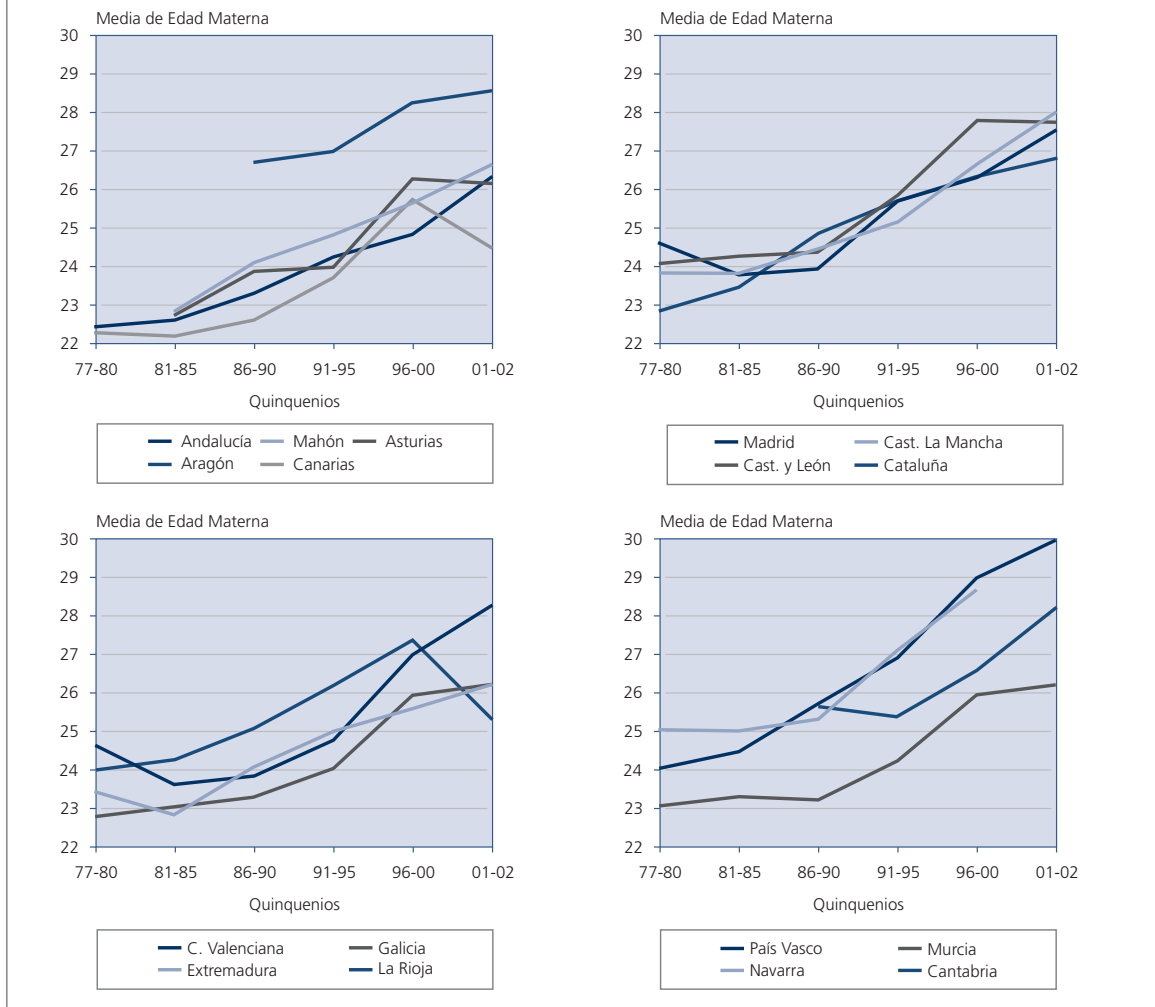
En este trabajo se presenta el estudio de ciertas características demográficas de una muestra de 30.956 madres de niños sanos procedentes de toda España, cuyos datos se han recogido siguiendo un mismo protocolo y una misma (y muy estricta) metodología a lo largo de los últimos 26 años, lo que permite toda clase de comparaciones seculares y geográficas.

Los resultados muestran que en estos años se ha producido un incremento de la proporción de mujeres que se han incorporado al trabajo fuera de casa, y un incremento semejante en la media de las edades maternas en las que las mujeres tienen su primer hijo. Estas tendencias se observan en todas las Comunidades aunque con variaciones significativas entre ellas. De hecho, en Comunidades, como por ejemplo Aragón, en la que la proporción de madres que trabajan fuera de casa es mayor que en el resto, también es mayor la media de las edades maternas en el primer hijo. No obstante, aunque esta relación es muy clara e importante, no es la única que explica la prolongación de la edad a la que las mujeres empiezan a tener hijos, ya que hemos observado que también se produce ese incremento de las edades en las madres primíparas que no trabajan fuera de casa, aunque el incremento de la edad en estas madres empieza a manifestarse a partir del año 1991. Sin duda, otros muchos factores sociales y culturales también están influyendo en la prolongación de la edad en la que se empieza a tener hijos.

En cuanto a las variaciones en la proporción de sexos al nacimiento, éstas han sido objeto de investigación desde hace muchos años y, en cierta medida, se considera que pue-

EVOLUCIÓN DE CIERTAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LAS MADRES DE NIÑOS SIN DEFECTOS CONGÉNITOS A LO LARGO DE LOS ÚLTIMOS 26 AÑOS Y POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

**GRÁFICA 3**  
**MEDIA DE LA EDAD MATERNA EN EL PRIMER HIJO.**  
**DISTRIBUCIÓN SECULAR POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS**

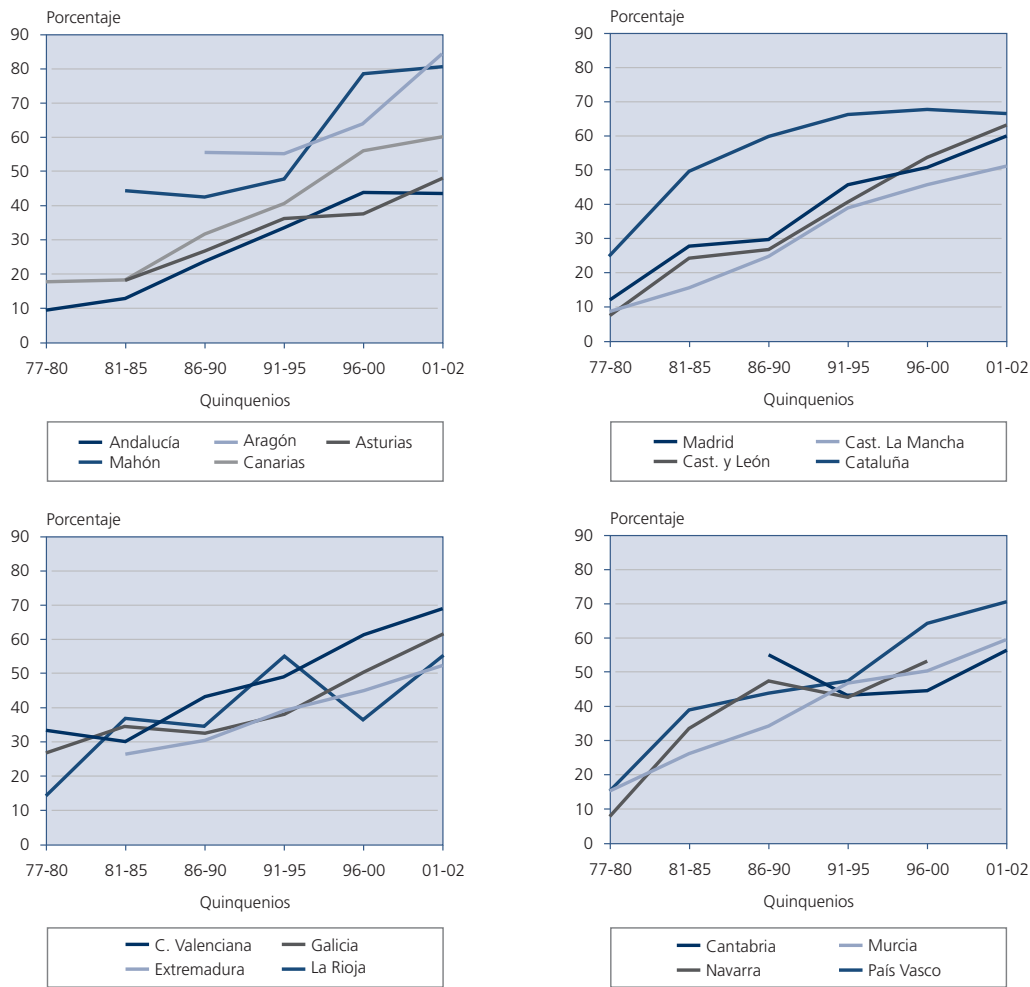


den estar relacionadas con la edad materna y la paridad. Vartiainen y cols., [1999], observaron variaciones a lo largo de los 250 años del periodo comprendido entre 1751 y 1997 en Finlandia tratando de confirmar si los cambios observados podrían deberse a contaminantes químicos. No obstante, esta relación no se ha podido confirmar dando lugar a permanentes debates en cuanto a las posibles causas de las variaciones en la proporción de sexos al nacimiento, en las que se han tratado de implicar agentes de todo tipo [Gaulin y Robbins, 1991; Chacon-Puignau y cols., 1996; Cooney and Mackey, 1998; Vartiainen y cols., 1999; Gutie-

rez-Adán y cols., 2000; Jongbloet y cols. 2001; Jongbloet y cols. 2002]. En nuestros datos, hemos venido observando que nace un promedio de 106 niños por cada 100 niñas en cada uno de los años estudiados.

En 1973, Trivers y Willard postularon que la selección natural podría favorecer la capacidad de los padres para ajustar el sexo de la progenie en relación con su habilidad para invertir (inversión esencialmente relacionada con las condiciones de los padres) en sus descendientes. Esta hipótesis se ha considerado una regla denominada "modelo de Trivers y Willard", que ha sido aplicado a diferentes

**GRÁFICA 4**  
**DISTRIBUCIÓN SECULAR POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS DEL PORCENTAJE DE MADRES DE CONTROLES QUE TRABAJAN FUERA DE CASA**



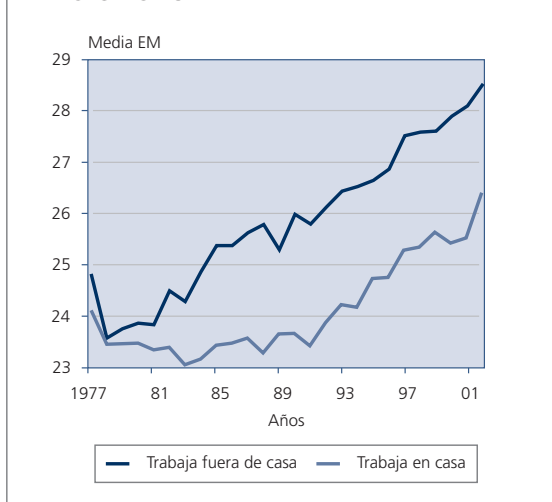
estudios sobre primates y otros animales no primates con resultados diferentes. También se ha tratado de confirmar si en el ser humano se sigue el modelo en relación con ciertos parámetros maternos y paternos como las edades de los padres y la paridad entre otros, obteniéndose resultados contradictorios [Chacon-Puignau y Jaffe, 1996; Maconochie y Roman, 1997; Braza y cols., 2001; Brown y Silk, 2002].

En un trabajo realizado sobre una población española de madres de 20-34 años de Granada [Braza y cols. 2001], se concluye que la población estudiada sigue las predicciones

del modelo de Trivers y Willard, ya que los resultados mostraron lo siguiente: a) que las madres, independientemente de su edad, tienen más niños que niñas; b) que el número de hijos previos tiene una influencia "per se" en las variaciones de la proporción de sexos al nacer, por lo que la proporción de niños aumenta con el tamaño familiar, incluso cuando no se controla por la edad materna, y c) que la edad de la madre no tiene ninguna relación significativa en la proporción sexual al nacimiento cuando se controla el número de hijos previos. Sin embargo, este trabajo tiene muchas limitaciones que deberían haber sido comentadas antes de llegar a es-

EVOLUCIÓN DE CIERTAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LAS MADRES DE NIÑOS SIN DEFECTOS CONGÉNITOS A LO LARGO DE LOS ÚLTIMOS 26 AÑOS Y POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

**GRÁFICA 5**  
**MEDIA DE LA EDAD MATERNA EN EL PRIMER HIJO SEGÚN SI LA MADRE TRABAJA EN CASA O FUERA**



tablecer sus conclusiones. La muestra fue muy seleccionada mediante exclusiones de situaciones que los autores consideraron que podían tener efecto sobre el sexo (partos múltiples, problemas de salud materna, exposiciones maternas a ciertos agentes, partos por cesárea, problemas de fertilidad...), sin ofrecer claras razones para algunas de esas exclusiones. Además, Braza y cols., eligieron mujeres de un intervalo de edades que se corresponde a las que se consideran las mejores desde el punto de vista reproductivo. Nuestra opinión es que si se parte de que ciertas condiciones maternas pueden ser responsables de que nazcan más niños o más niñas, según establece el modelo de Trivers y Willard, se deberían estudiar no sólo las edades que abarca todo el periodo fértil de la mujer, desde las más jóvenes a las de mayor edad, sino ciertas condiciones maternas.

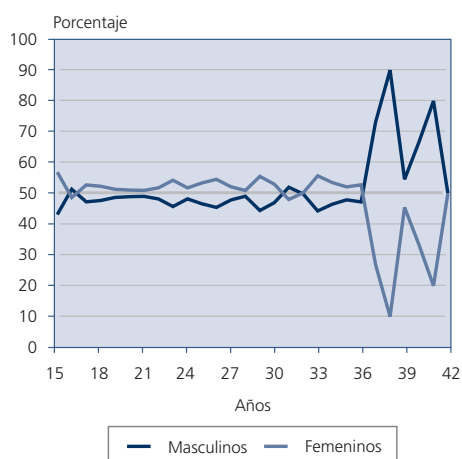
En nuestro estudio, hemos incluido todo el periodo reproductivo de las mujeres de la muestra, que abarca desde los 15 a los 45 años, habiendo excluido sólo las mujeres que tuvieron hijos tras seguir un tratamiento de reproducción asistida y las que tuvieron niños malformados (entre las que también nacen más niños que niñas de promedio global). En cuanto a la proporción sexual analizada por cada año de edad de las madres en su primer hijo, observamos que en todas las edades maternas comprendidas entre los 15 y los 37 años, nacieron más niños que niñas. Este resultado es similar al observado por Braza y cols. [1991], lo que no es extraño ya que ellos sólo estudian madres de entre 20 y 34 años. Sin embargo, en nuestros datos se produce una inversión en la proporción sexual a partir de las madres con

37 años, en las que nacen más niñas que niños. Cuando tratamos de analizar la posible influencia de la multiparidad sobre la proporción sexual al nacimiento, observamos que la relación es prácticamente la misma que en el primer hijo, pero la inversión de la proporción de sexos en los hijos de las mujeres con edades más altas no es tan clara como la observada para el primer hijo y, si es que existe, se produciría en las edades superiores a los 40 años. Estos resultados podrían ser interpretados como que la mayor cantidad de hijos previos favorece que nazcan más niños que niñas.

Esas variaciones podrían estar relacionadas, en cierta forma, con las condiciones biológicas maternas. El hecho de que las mujeres que inician su maternidad en las edades más altas de su ciclo reproductivo tengan más niñas que niños, podría indicar que, en cierta forma, a esas edades se está perdiendo la capacidad biológica (cualquiera que sea) por la que naturalmente nacen más niños. Dicho de otro modo, que en las mujeres primigestas añosas podría aumentar la mortalidad biológica espontánea de las concepciones de niños (se conciben muchos más niños que niñas), de forma que llegan a nacer menos niños que niñas que en las madres más jóvenes. Por el contrario, en las mujeres que ya han tenido hijos en edades más jóvenes (multigestas), no se produce esa alteración en la proporción de sexos cuando tienen más hijos a edades avanzadas. Esto se podría relacionar con algunas de las predicciones del modelo de Trivers y Willard en el sentido de una mejora en la adaptación fisiológica para la maternidad lo que vendría también apoyado por el hecho ampliamente conocido de que el peso de los recién nacidos tiende a aumentar conforme aumenta el número de embarazos [Martínez-Frías y cols., 1990]. Sin embargo, creemos que la explicación para nuestros resultados no es tan sencilla. De hecho no se ha observado en otros estudios [Maconochie y Roman, 1997], aunque las distintas metodologías y enfoques, y la posibilidad de la interrupción voluntaria de la gestación (más frecuentes en edades más altas), también podrían ser responsables, al menos en parte, de la disparidad de los resultados y de algunas de las tendencias observadas.

En general, en los estudios sobre seres humanos, no se puede tratar de explicar los resultados exclusivamente en función a las predicciones de modelos establecidos según el comportamiento de otros seres vivos no humanos. No sólo por las potenciales diferencias fisiológicas y reproductivas entre el ser humano y otros seres vivos, sino debido a la capacidad del conocimiento científico de los humanos y de la Medicina para alterar lo que en otras especies sería un resultado biológico normal. Es más, ni aún excluyendo del estudio todas las madres con ciertas características y/o "patologías", se puede considerar que la población estudiada es "normal" desde el punto de vista biológico. Las muje-

**GRÁFICA 6**  
**PORCENTAJE DEL SEXO DEL PRIMER HIJO**  
**EN CONTROLES POR EDAD MATERNA**  
**EN MADRES CON DOS O MÁS EMBARAZOS**  
**(N=14.352)**



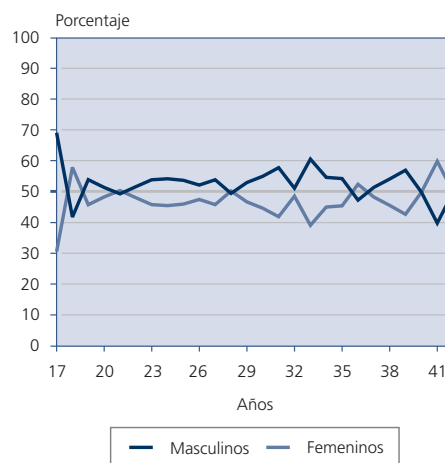
res de la sociedad actual, tienen la capacidad de impedir los embarazos y tenerlos cuando ellas deseen, pueden planificarlos siguiendo unas pautas adecuadas para que éstos no se alteren, y van a estar bajo control médico antes, durante y después de cada gestación incluso con embarazos sanos y "normales". Por tanto, creemos que hoy día no se pueden establecer correlaciones y explicaciones fisiológicas para características del ser humano, basadas en los estudios de otros seres vivos, aunque sean los primates.

Como hemos comentado más arriba, el gran desarrollo de la obstetricia y del cuidado médico de la mujer antes y durante el embarazo, altera completamente las posibilidades de supervivencia prenatal que es, sin duda, una de las características más relacionadas con la proporción de sexos al nacimiento [Maconochie y Roman, 1997; Brown y Silk, 2002]. Sin embargo, estudios epidemiológicos (como el que presentamos) de las diferentes características de las madres y sus parejas, pueden ayudarnos a comprender las bases biológicas de las propiedades reproductivas y de los recién nacidos en los seres humanos.

#### Referencias

- Braza F, Vico J, León A (2001): Influencia de la edad y el número de hijos previos de la madre en la proporción de sexos al nacer. *Prog Obstet Ginecol* 44:530-536.
- Brown GR, Silk JB (2002): Reconsidering the null hypothesis: Is maternal rank associated with the birth sex ratios in primate groups? *Proc Natl Acad Sci USA*. 20;99(17):11252-11255.

**GRÁFICA 7**  
**PORCENTAJE DEL SEXO DEL HIJO ANTERIOR**  
**EN CONTROLES POR EDAD MATERNA**  
**EN MADRES CON TRES O MÁS EMBARAZOS**  
**(N=5.592)**



Chacon-Puignau GC, Jaffe K (1996): Sex ratio at birth deviations in modern Venezuela: The Trivers Willard effect. *Soc Biol* 43(3-4):257-270.

Coney NS, Mackey WC (1998): The woman as final arbiter: a case for the facultative character of the human sex ratio. *J Sex Res* 35:169-175.

Gaulin SJC, Robbins CJ (1991): Trivers-Willard effect in contemporary North-American society. *Am J Physiol Anthropol* 85:61-69.

Gutierrez-Adán A, Pintado B, de la Fuente J (2000): Demographic and behavioral determinants of the reduction of male-to-female birth ratio in Spain from 1981 to 1997. *Hum Biol* 72:891-898.

Jongbloet PH, Zielhuis GA, Groenewoud HM, Pasker-De Jong PC (2001): The secular trends in male:female ratio at birth in postwar industrialized countries. *Environ Health Perspect* 109:749-752.

Jongbloet PH, Roeleveld N, Groenewoud HMM (2002): Where the boys aren't: Dioxin and the sex ratio. *Environ Health Perspect* 110:1-3.

Maconochie N, Roman E (1997): Sex ratios: are there natural variations within the human population? *Br J Obstet Gynaecol* 104(9):1050-1053.

Martínez-Frías ML (2002): Introducción a la nueva estructura del Boletín. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V-1:IX-XII.

Martínez-Frías ML, Prieto L, Bermejo E, Gayá F (1990): Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos: II. Efecto del tabaco y número de gestaciones de la madre sobre el peso del recién nacido. *An Esp Pediatr* 33:16-20.

Trivers RL, Willard DE (1973): Natural selection of parental ability to vary the sex ration of offspring. *Science* 179:90-92.

Vartiainen T, Kartovaara L, Tuomisto J (1999): Environmental chemicals and changes in sex ratio: analysis over 250 years in Finland. *Environ Health Perspect* 107:813-815.

Wang Y, Liang J, Wu Y, Zhu J, Miao L, Zhou G, Dai L (2001): Analysis on the sex ratios at birth for deliveries in hospital in China from 1987 to 1992. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 32:107-110.

## ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS SÍNDROMES DE APERT Y CROUZON EN ESPAÑA

M.L. Martínez-Frías<sup>1</sup>, P. Aparicio<sup>2</sup>, I. Arroyo<sup>2</sup>, A. Ayala<sup>2</sup>, M. Blanco<sup>2</sup>, S. Castro<sup>2</sup>, F. Cucalón<sup>2</sup>, J. Egüés<sup>2</sup>, V. Félix<sup>2</sup>, J. Galiano<sup>2</sup>, A. García<sup>2</sup>, J. Gómez-Ullate<sup>2</sup>, J. González de Dios<sup>2</sup>, N. Jiménez<sup>2</sup>, J. Juliani<sup>2</sup>, A. Lara<sup>2</sup>, C. Nieto<sup>2</sup>, L. Paisán<sup>2</sup>, A. Rosa<sup>2</sup>, M.S. Vázquez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas, Instituto de Salud Carlos III, y Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

<sup>2</sup> GRUPO PERIFÉRICO: Respectivamente de los Hospitales de: Burgos, Cáceres, Madrid, Vigo, Ferrol, Logroño, Pamplona, Toledo, Alicante, Guadalajara, Santander, Alicante, Segovia, Santander, Úbeda, Segovia, San Sebastián, Ciudad Real, Albacete.

### Summary

Apert and Crouzon syndromes are the most frequent ones among those syndromes with craniosynostosis. We have used data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), to analyze some clinical and epidemiological characteristics of both syndromes. A total of 19 cases of Apert and 21 cases of Crouzon syndromes were identified among 1,914,726 liveborn infants. Their birth prevalence has diminished along the time although the decrease is only statistically significant for Crouzon syndrome. Mean parental ages, and mean differences between the parental ages, are significantly higher in Apert cases than in controls, what is indicating a relationship between paternal age and mutations for this syndrome. The differences between the parental ages of Crouzon cases and controls are not statistically significant. All the cases with Apert syndrome of our series were the first occurrence in the family, while 38.10% of the Crouzon cases were familial. We also observed a significant increasing linear trend in the frequency of infants with Apert syndrome, with the increasing paternal age, which is more noticeable since the age of 35 years. However, this is not observed for Crouzon cases whether sporadic or familial.

Regarding the clinical aspects, Apert syndrome is more frequently associated to other defects than Crouzon syndrome. With respect to the affectionation of hands in the Apert cases, the most frequent defect was the so-called "mitten hand", which was present in 50% of our cases. In 28.57% the first finger was separated from the rest that are fused. Interestingly, in one case only the fifth finger was separated for the other four that remain fused.

### Introducción

Los síndromes de Apert y Crouzon, son los más frecuentes del grupo de los síndromes con craneosinostosis.

El síndrome de Apert [Apert, 1906], que representa alrededor del 4,5% del total de casos con craneosinostosis [Cohen y cols. 1992], se caracteriza por la existencia de acrocefalia con sinostosis de suturas y sindactilia de los dedos de las manos y de los pies. La sindactilia de las manos puede presentar varios grados que van desde la fusión de todos los dedos (mano "en cucharón"), tener los dedos 2 a 5 fusionados dejando libre el 1º (pulgar), a tener fusionados sólo los dedos intermedios dejando libres el pulgar (1er dedo) y el meñique (5º dedo). Este síndrome, se asocia con diferentes grados de deficiencia mental, aunque también hay casos con inteligencia normal. Cohen y cols. [1992], en un trabajo con datos de múltiples fuentes (entre ellas del ECEMC), estimaron la frecuencia de este síndrome en 1,6 por 100.000 nacimientos, con una tasa de mutación del orden de  $7,8 \times 10^{-6}$  por gen por generación.

Sin embargo, Czeizel y cols., [1993] obtuvieron una frecuencia al nacimiento menor (0,99 por 100.000 nacimientos) y una tasa de mutación mayor de  $5,6 \times 10^{-5}$ . Tolavora y cols. [1997], cuantificaron la frecuencia de este síndrome en el registro de defectos congénitos de California, en 1,24 por 100.000 nacidos vivos. Sin embargo, observaron variaciones entre los distintos grupos étnicos, siendo los asiáticos los que tenían mayor frecuencia (2,23 por 100.000) y los hispánicos de California la menor (0,76 por 100.000). En un estudio previo del síndrome de Apert sobre los datos del ECEMC [Arroyo y cols., 1999], la frecuencia del síndrome fue de 1,1 por 100.000 nacidos vivos.

Cohen y Kreiborg [1992] consideran que el síndrome de Crouzon es un poco más frecuente que el de Apert y representa el 4,8% de todos los casos con craneosinostosis. Fue descrito en una familia con modelo de herencia dominante [Crouzon, 1912], y se caracteriza por sinostosis craneal, hipertelorismo, exoftalmos, estrabismo externo, hipoplasia maxilar, labio superior corto y prognatismo relativo.

Ambos síndromes de Apert y de Crouzon se producen por mutaciones del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2).

## Material y Métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC, para efectuar un análisis sobre ciertas características clínicas y epidemiológicas de estos dos síndromes.

La metodología del ECEMC se basa en un sistema de recogida de la información de tipo caso-control y base hospitalaria. Los médicos de cada uno de los hospitales que colaboran, con los métodos habituales de exploración de los neonatos, examinan a todos los recién nacidos de su hospital durante los tres primeros días de vida, e identifican a los que presenten algún defecto mayor y/o menor, que será el caso. Por cada recién nacido malformado en cada hospital, se elige un control que se define como el siguiente nacimiento del hospital que sea del mismo sexo que el malformado y que no presente malformaciones. Tanto para el caso como para el control se recogen los mismos datos. Durante los tres primeros días después del parto, los médicos que han seleccionado los casos y sus controles entrevistan a las madres (una vez informadas y que acepten la entrevista), usando unos protocolos comunes para todos. Tras diversos análisis comparando variables de los controles con las del total de nacimientos de España, según datos del Instituto Nacional de Estadística, comprobamos que los controles son representativos de los nacimientos de todo el país.

Durante el periodo comprendido entre abril de 1976 y marzo de 2002, identificamos 19 casos de síndrome de Apert (0,99 por 100.000 recién nacidos vivos) y 21 de síndrome de Crouzon (1,10 por 100.000 recién nacidos vivos) entre un total de 1.914.726 recién nacidos vivos. Estos datos provienen de 130 hospitales distribuidos por 46 de las 52 provincias de todas las comunidades autónomas.

Para el análisis estadístico, utilizamos el test de la t de Student para la comparación de las medias. Utilizamos el test de tendencia lineal (chi-cuadrado con un grado de libertad), para el estudio de las tendencias de las frecuencias tanto por periodos de tiempo como por edades paternas. Por último, aplicamos una chi-cuadrado con k-1 grados de libertad, para determinar si existen diferencias entre los distintos estratos (test de homogeneidad).

## Resultados

La Gráfica 1 muestra la tendencia de las frecuencias de los síndromes de Apert y Crouzon en dos periodos de tiempo. El primero comprende los años anteriores a la posibilidad legal de realizar una interrupción voluntaria del em-

barazo (IVE) por defectos fetales en España. Este periodo es el que consideramos "basal" porque nos ofrece la frecuencia real en los niños recién nacidos vivos. El segundo periodo, incluye los nacimientos ocurridos en los años en los que es posible realizar una IVE por defectos fetales. Como se aprecia claramente, la frecuencia de los dos síndromes tiende a disminuir a lo largo del tiempo, si bien sólo alcanza nivel de significación para el síndrome de Crouzon, quizás por ser un poco más frecuente que el de Apert, como se observa también en la frecuencia que tiene cada uno en el primer periodo de tiempo.

En la Tabla 1 se indican las medias de las edades maternas y paternas, así como la media de las diferencias entre las edades de cada pareja (edad del padre menos la edad de la madre), en los dos tipos de síndromes en comparación con el grupo constituido con todos los controles del ECEMC. Las diferencias entre las medias de las edades maternas del síndrome de Apert y de las de los controles no son estadísticamente significativas. Por el contrario, las medias de las edades de los padres y las medias de las diferencias entre las edades paternas y maternas, son significativamente mayores en los niños con síndrome de Apert que en los controles. Este efecto de la edad paterna, es indicativo de la estrecha relación entre las mutaciones de los genes autosómicos dominantes y la edad del padre. Por el contrario, en los casos con síndrome de Crouzon, las diferencias observadas entre las edades maternas y paternas y sus diferencias con

GRÁFICA 1  
FRECUCIA POR 10.000 RECIÉN NACIDOS VIVOS DE LOS SÍNDROMES DE CROUZON Y DE APERT EN DOS PERIODOS DE TIEMPO

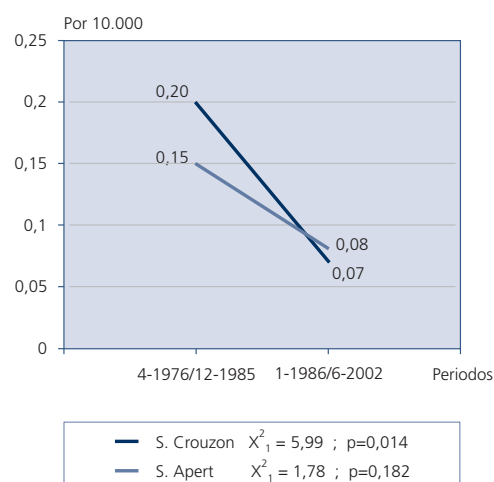


TABLA 1  
ANÁLISIS DE LAS EDADES PATERNAS Y MATERNAS DE LOS CASOS CON SÍNDROME DE APERT O CROUZON,  
EN COMPARACIÓN CON LOS PADRES DE LOS CONTROLES

Síndromes	Número	Media	Desviación estándar	T de Student	P<
<b>Apert</b>					
Edad madre	19	29,63	3,92	1,31	NS
Edad padre	19	35,05	6,50	3,21	0,005
Diferencias edades	18	5,72	4,63	3,50	0,001
<b>Crouzon</b>					
Edad madre	21	27,76	5,33	0,21	NS
Edad padre	21	31,52	4,75	0,55	NS
Diferencias edades	21	3,76	4,21	1,25	NS
<b>Controles</b>					
Edad madre	31.066	28,01	5,35	—	—
Edad padre	30.444	30,83	5,73	—	—
Diferencias edades	30.435	2,79	3,56	—	—

NS= No significativo ( $p>0,05$ )

las de los controles, no son estadísticamente significativas, ni para el total de casos ni cuando se analizaron por separado los casos familiares y los esporádicos.

Cuando analizamos los casos familiares y esporádicos (Tabla 2), el 100% de los niños con síndrome de Apert fueron el primer caso de la familia, mientras que en los niños con síndrome de Crouzon, el 38,10% fue familiar y el 61,90% esporádico. Además, en el síndrome de Apert, el 52,38% de los padres tenían más de 34 años y en el 57,14 de las parejas las diferencias entre las edades del padre y la madre eran mayores de 3 años. Sin embargo, en los casos con síndrome de Crouzon, la proporción de padres que tenían más de 34 años es del 28,57%, aunque sólo el 19,04% eran padres de casos esporádicos.

En la Gráfica 2 mostramos la distribución de las frecuencias de los dos síndromes por edad del padre en el momento del nacimiento. Como se observa en la gráfica, mientras que la frecuencia para el total de casos con síndrome de Apert se ajusta a una tendencia lineal que va aumen-

tando con la edad del padre, sobre todo a partir de los 35 años, no ocurre igual con la frecuencia para el total de casos con síndrome de Crouzon. Con objeto de identificar mejor el riesgo de la edad del padre para tener un hijo con síndrome de Apert, en la Gráfica 3, se representa cuánto mayor es la frecuencia de hijos con síndrome de Apert en los padres con edades superiores a 35 años, en relación con el valor de la frecuencia que tienen los padres con menos de 35 años, que se considera como riesgo unidad. En la Gráfica se aprecia que a partir de los 35 años se produce un incremento del riesgo para esta mutación paterna. Por otro lado, dado que el síndrome de Crouzon es frecuentemente familiar, en la Gráfica 4, se muestra la distribución de las frecuencias por edades del padre, separando los casos familiares de los que consideramos que deben ser mutaciones nuevas al no existir otros familiares de primer grado afectados. Ninguna de las distribuciones muestra una relación con la edad del padre, a diferencia de lo que se observa para el síndrome de Apert. De hecho, cuando comparamos

TABLA 2  
OTRAS CARACTERÍSTICAS FAMILIARES

	Familiares		Esporádicos		Padre con más de 34 años		Diferencia entre Padres > 3 años	
	Sí	%	Sí	%	Sí	%	Nº	%
Apert	0	—	21	100	11	52,38	12	57,14
Crouzon	8	38,10	13	61,90	6*	28,57	6**	28,57

\* De los 6, cuatro son esporádicos. En los dos casos familiares las edades del padre eran 35 y 36.

\*\* De los 6, sólo dos eran esporádicos y los otros 4 familiares.

las medias de las edades de los padres y las medias de las diferencias de edades maternas y paternas en los casos esporádicos de síndrome de Crouzon (edad padre: N=13; media=31,69; DE=5,37 y media diferencias edades paternas: N=13, media=3,00; DE= 4,67), las diferencias con los controles (cuyos valores se indican en la Tabla 1) no son estadísticamente significativas.

La Tabla 3 muestra la variabilidad en la expresión clínica de los casos de Apert y de Crouzon. El síndrome de Apert se asocia con más frecuencia que el de Crouzon a otros defectos congénitos, con lo que puede tener manifestaciones más graves. En cuanto a los tipos de afectación de las manos en el síndrome de Apert, la forma más frecuente en nuestros casos es la más grave, ya que la mano en cucharón se presentó en el 50% de los casos, seguida por las manos en las que el primer dedo queda libre (28,57%), siempre sobre el total de los casos en los que se describió la sindactilia o se recibieron fotografías de las manos. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que en 7 casos no se especificaba el tipo de unión. Un dato que nos ha parecido interesante es que, en un caso, el único dedo que quedaba libre de la sindactilia era el 5°.

## Discusión

Como hemos podido observar, la frecuencia al nacimiento de estos dos síndromes es igual, y no difiere de la que ha sido publicada por otros autores [Cohen y cols., 1992; Czeizel y cols., 1993; Tolavora y cols., 1997]. La ligera disminución observada en la frecuencia del síndrome de Apert en relación con la obtenida por Arroyo y cols. [1999] sobre datos del ECEMC de un periodo anterior, podría deberse a oscilaciones en el tamaño de las muestras, pero también podría ser el resultado del impacto del diagnóstico prenatal seguido de una IVE.

Aunque la mayoría de los casos de síndrome de Apert son esporádicos, se han descrito algunos casos de transmisión de padres a hijos [Weech 1927; Roberts y Hall, 1971; Rollnick 1988; Cohen y Kreiborg, 1990]. Esto junto con la baja frecuencia de padres consanguíneos, la afectación de los dos sexos, y el incremento de frecuencia observado en relación con la edad paterna, apoyaron la conclusión de que el síndrome de Apert era debido a un gen autosómico dominante. El hecho de que la mayoría de los casos sean debidos a nuevas mutaciones, se explica por el bajo "fitness" (posibilidad, capacidad) reproductivo. En nuestros datos, el 100% de los casos fueron el primer afectado de la familia, de los que en más del 50% el padre era mayor de 35 años. Además, la media de las diferencias entre las edades de los padres, es significativamente mayor que la observada en la media de los padres de los controles, lo que

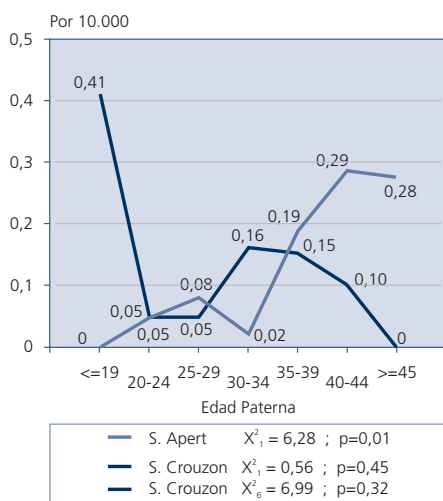
TABLA 3  
FRECUCIA DE OTROS DEFECTOS CONGÉNITOS  
EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE APERT Y CROUZON  
DE NUESTRA SERIE

Defectos	Síndrome Apert	Síndrome Crouzon
Tipo de afectación de manos		
Dedo 1° libre, resto unidos .....	4/14	—
Dedo 5° libre resto unidos .....	1/14	—
Dedos 1° y 5° libres .....	2/14	—
Manos en cucharón .....	7/14	—
Otros defectos congénitos		
A/hipogenesia cuerpo calloso .....	1/19	—
Blefarofimosis .....	1/19	—
Microstomia .....	—	1/21
Macrostomia .....	—	1/21
Fisura del paladar .....	3/19	—
Paladar ojival .....	4/19	—
Apéndice preauricular .....	1/19	—
Anomalías cardíacas .....	3/19	—
Dextrocardia .....	1/19	—
Hipertrofia de clítoris .....	1/19	—
Criptorquidia .....	—	1/21
Secuencia obstrucción uretral .....	1/19	—
Hiperlaxitud articular .....	1/19	—
Pies talo-valgos .....	—	1/21
Apéndice dérmico región sacra .....	—	1/21

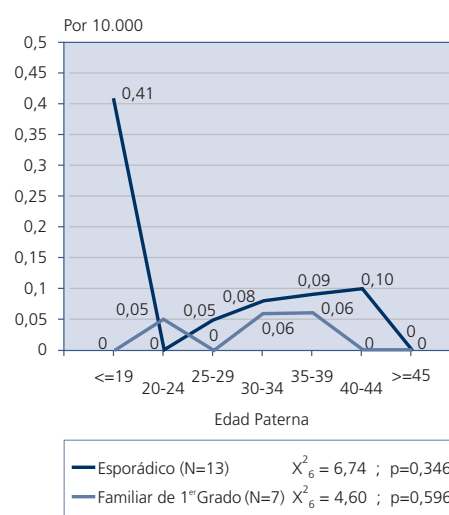
también indica un efecto de la edad paterna. La distribución por sexo de nuestros casos es de 10 niños y 11 niñas (0,91), muy cercana a la unidad, lo que abunda en que se trata de un gen autosómico.

En relación con los tipos de sindactilia, hemos observado los tres tipos descritos en la literatura, siendo la fusión de todos los dedos (manos en cucharón) el tipo más frecuente de nuestra serie. No obstante, en un caso sólo estaba libre el 5° dedo con fusión de todos los demás, situación que no hemos encontrado que se haya descrito previamente. En los pacientes con síndrome de Apert, también se han observado otros tipos de malformaciones de diferentes órganos y sistemas como el sistema nervioso central, ojos, vísceras, digestivo, cardiovascular, esquelético, entre otros. Cohen y Kreiborg [1993], observaron que las alteraciones cardiovasculares y genitourinarias se presentaban en el 10% de los casos. En nuestra serie, se ha identificado una gran variedad de malformaciones, siendo las cardiovasculares las más frecuentes ya que se presentaron en el 14,29% de los casos. Sin embargo, no podemos descartar que las distintas manifestaciones clínicas tanto de las alteraciones típicas del síndrome como los distintos tipos de sindactilia, o las de otros defectos congénitos, pudieran estar influidas por el diagnóstico prenatal seguido de una IVE en los casos más graves de este síndrome.

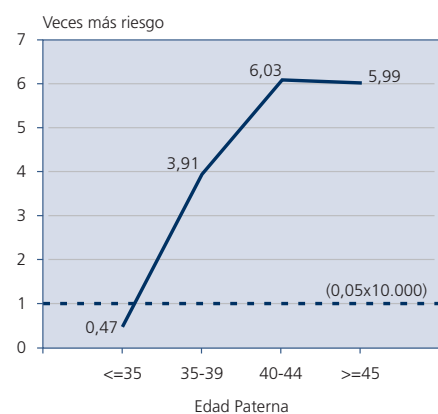
**GRÁFICA 2**  
**DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA**  
**DE LOS SÍNDROMES DE APERT Y CROUZON**  
**POR ESTRATOS DE EDAD PATERNA**



**GRÁFICA 4**  
**DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA**  
**DE LOS CASOS DE SÍNDROME DE CROUZON**  
**ESPORÁDICOS Y FAMILIARES POR EDAD PATERNA**



**GRÁFICA 3**  
**INCREMENTO DEL RIESGO PARA SÍNDROME**  
**DE APERT EN PADRES CON EDAD MAYOR O**  
**IGUAL A 35 AÑOS EN RELACIÓN AL RIESGO**  
**EN PADRES MENORES DE 35 AÑOS**



En el síndrome de Crouzon, la frecuencia de casos familiares de nuestra serie es del 61,90%, porcentaje que es similar a los previamente descritos por otros autores. En un trabajo de revisión realizado por Atkinson en 1937,

esa frecuencia fue del 67%. En 1981, Kreiborg estudió una serie de 61 casos, obteniendo que el 44% fueron familiares y observó que existía una relación con la edad paterna en los casos mutacionales. En nuestros datos, no hemos encontrado relación con la edad paterna, ni siquiera en los casos considerados como mutaciones frescas. Incluso la proporción de afectados por sexo es de 7 niños y 14 niñas (0,5), que es menor que la del síndrome de Apert, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

En relación con las manifestaciones clínicas, el síndrome de Crouzon también muestra una expresión variable, pero con menor afectación de otros órganos y sistemas que el síndrome de Apert, como se muestra en la Tabla 3. Al igual que el síndrome de Apert, el de Crouzon es también autosómico dominante.

Wilkie y cols. [1995], en un estudio sobre mutaciones del gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) en el síndrome de Apert, identificaron dos mutaciones en ese gen que se encontraron en el 40% de los casos del estudio. Las mutaciones fueron Ser252Tpr (934C-G) y Pro253Arg (937C-G) en aminoácidos adyacentes en la región de ligamiento entre el segundo y tercer dominios "inmunoglobulina-like" de la proteína. Moloney y cols. [1996], mostraron que el espectro mutacional en el síndrome de Apert es marcadamente estrecho. La mutación

Ser252Tpr (934C-G) ocurrió en 74/118 (62,71%) de los pacientes con mutaciones frescas, y la mutación Pro253Arg (937C-G) se observó en 44/118 (37,29%) de los pacientes. Estos autores, mostraron que el origen de la mutación del síndrome de Apert ocurrió exclusivamente en el cromosoma paterno en los 57 casos informativos que estudiaron, y que el efecto de la edad del padre era más importante en la mutación Ser252Tpr (934C-G).

Varios autores han tratado de correlacionar el genotipo con el fenotipo y observaron que los casos que tenían la mutación Pro253Arg tenían la sindactilia más grave en las dos manos y pies, mientras que los que tenían la mutación Ser252Tpr, tenían mayor frecuencia de fisura del paladar [Wilkie y cols., 1995; Park y cols., 1995; Slaney y cols., 1996]. En nuestros casos, sólo en 3/19 (15,79%) se describió la existencia de fisura del paladar y en 4/19 (21,05%) un paladar ojival. Si tenemos en cuenta que la frecuencia de fisura del paladar es baja y que el 50% de los niños afectados tenían la forma más grave de la sindactilia, nuestros resultados sugerirían que la mutación Pro253Arg, podría ser la más frecuente en nuestros casos. Sin embargo, si el paladar ojival se considera también relacionado con el fisurado, la frecuencia de ambas mutaciones podría ser similar. No obstante, no hemos de olvidar que sólo se describieron las manos en 14 de los 19 casos.

En cuanto al síndrome de Crouzon, Reardon y cols. [1994], demostraron la existencia de mutaciones también en el

FGFR2 en nueve pacientes con este síndrome. Sin embargo, a diferencia de la escasa variabilidad en el número de mutaciones que causan el síndrome de Apert, las mutaciones observadas en el síndrome de Crouzon son muchas. Además, en algunas familias la misma mutación se identifica en pacientes con fenotipo de Crouzon y en pacientes con fenotipo de síndrome de Pfeiffer. Se han descrito familias con individuos afectados por el síndrome de Crouzon y otros por el de Pfeiffer, o por fenotipos menos específicos [Meyers y cols, 1996; Steinberg y cols., 1996]. Glaser y cols. [2000], encontraron 11 mutaciones diferentes en el FGFR2 en 22 familias con síndromes de Crouzon (N=11) y Pfeiffer (N=11). En todos los casos informativos, las mutaciones fueron de origen paterno, y se observó una relación con la edad paterna.

Nuestros resultados sobre el síndrome de Apert, encajan con lo descrito de su fuerte asociación con la edad paterna y el hecho de ser mutaciones frescas debido a su bajo "fitness". Sin embargo, es llamativo que en el síndrome de Crouzon no observemos relación con la edad del padre. Esto podría explicarse por una deficiente recogida de datos en cuanto a posibles manifestaciones leves del síndrome en alguno de los padres, con lo que casos familiares serían considerados como esporádicos. Pero podría considerarse también que la falta de asociación con la edad del padre o con la variación en la expresividad y en la penetrancia, puedan estar relacionadas con el tipo de mutacio-

#### CENTROS EUROPEOS DONDE SE REALIZAN LOS ESTUDIOS MOLECULARES DE ESTOS SÍNDROMES

##### Síndrome de Apert

Hospital "La Paz" de Madrid- **ESPAÑA**  
 Department of Clinical Genetics (Aarhus)- **Dinamarca**  
 Department of Clinical Genetics-Rigshospitalet (Copenhague)- **Dinamarca**  
 North Thames (East) Regional Clinical Molecular Genetics Laboratory (London)- **Inglaterra**  
 Genetische Beratungs und Untersuchungsstelle (Innsbruck)- **Austria**  
 University of Turku-DNA Diagnosis Laboratory- **Finlandia**  
 Laboratory of Metabolism and Molecular Pediatrics- University Childrens Hospital- **Suiza**  
 Laboratorio Genetica Molecolare-Ospedale Regionale per le Microcitemie- **Italia**  
 Centro di Genetica Umana- Ente Ospedaliero Hospédale Galliera (Genova)- **Italia**  
 Hôpital Necker-Enfants Malades (Paris)- **Francia**  
 Medical Genetic Center Ghent - Ghent University Hospital- **Bélgica**  
 Oxford Medical Genetics Laboratories-Churchill Hospital, Oxford Radcliffe Hospitals- **Reino Unido**

##### Síndrome de Crouzon

Hospital "La Paz" de Madrid- **ESPAÑA**  
 Department of Clinical Genetics (Aarhus)- **Dinamarca**  
 Department of Clinical Genetics-Rigshospitalet (Copenhague)- **Dinamarca**  
 North Thames (East) Regional Clinical Molecular Genetics Laboratory (London)- **Inglaterra**  
 Genetische Beratungs und Untersuchungsstelle (Innsbruck)- **Austria**  
 University of Turku-DNA Diagnosis Laboratory- **Finlandia**  
 Laboratory of Metabolism and Molecular Pediatrics- University children's hospital- **Suiza**  
 Universität Münster-Institut für Humangenetik (Münster)- **Alemania**  
 Centro di Genetica Umana- Ente Ospedaliero Hospédale Galliera (Genova)- **Italia**  
 Hôpital Necker-Enfants Malades (Paris)- **Francia**  
 Oxford Medical Genetics Laboratories-Churchill Hospital, Oxford Radcliffe Hospitals- **Reino Unido**

nes. De hecho, Charnas y cols. [1989], observaron dos primos segundos que tenían síndrome de Crouzon y consideraron que había penetrancia incompleta en la familia, o una predisposición molecular ("premutación"). Posteriormente, Meyers y cols. [1995], observaron dos pacientes con síndrome de Crouzon de la misma familia descrita por Charnas y cols. [1989], que tenían diferentes mutaciones. Este mismo año, Goriely y cols. [2003], en un trabajo sobre la relación entre la edad del padre y la frecuencia de mutaciones en el esperma, concluyen que el factor determinante de esa relación es una selección positiva que tienen ciertas mutaciones muy poco frecuentes del FGFR2. Estos autores han abierto un campo de investigación que puede ser de gran utilidad para entender la relación de ciertos síndromes con la edad del padre. Basados en los resultados de Goriely y cols. [2003], podríamos especular que dado que el síndrome de Crouzon se relaciona con muchas mutaciones diferentes del FGFR2, la relación con la edad del padre podría estar influida por el tipo de mutación.

Desafortunadamente, no tenemos información sobre el tipo de mutaciones de nuestros casos con síndrome de Apert y de Crouzon porque, muy posiblemente, no se les haya realizado el estudio molecular.

Para orientación de los médicos que tengan pacientes con alguno de estos síndromes, incluimos en el recuadro adjunto, los lugares de Europa donde se hacen los estudios moleculares de los mismos.

## Referencias

- Apert ME (1906): De l'acrocephalosyndactylie. Bull Mem Soc Med Hop. Paris 23:1310-1330.
- Arroyo I, Martínez-Frías ML, Marco JJ, Paisán L, Cárdenas A, Nieto C, Félix V, Egúés J, Morales MC, Gómez-Ullate J, Pardo M, Peñas A, Oliván MJ, Lara A (1999): Síndrome de Apert: análisis clínico-epidemiológico de una serie consecutiva de casos en España. An Esp Pediatr 51:667-672.
- Atkinson FRB (1937): Hereditary craniofacial dysostosis, or Crouzon's disease. Med Press Circular 195:118-124.
- Charnas L, Hofman KJ, Rosenbaum KN (1989): Crouzon syndrome: evidence of incomplete penetrance (Abstract) Am J Hum Genet A43.
- Cohen MM Jr, Kreiborg S (1992): Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: comparison of direct and indirect methods. Clin Genet 41:12-15.
- Cohen MM Jr, Kreiborg S (1990): The central nervous system in the Apert syndrome. Am J Med Genet 35:36-46.
- Cohen MM Jr, Kreiborg S (1993): Visceral anomalies in the Apert syndrome. Am J Med Genet 45:758-760.
- Cohen MM Jr, Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, Roeper P, Martínez-Frías ML (1992): Birth prevalence study of the Apert syndrome. Am J Med Genet 42:655-659.
- Crouzon O (1912): Dysostose cranio-faciale hereditaire. Bull Mem Soc Med Hop. Paris 33:545-555.
- Czeizel AE, Elek C, Susanszky E (1993): Birth prevalence study of Apert syndrome. (Letter) Am J Med Genet 45:392.
- Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, Johnson D, Walsh S, Oldridge M, Wall SA, Wilkie AOM, Jabs EW (2000): Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. Am J Hum Genet 66:768-777.
- Goriely A, Gilean AT, McVean T, Røjmyr M, Ingemarsson B, Wilkie OM (2003): Evidence for selective advantage of pathogenic FGFR2 mutations in the male germ line. Science 301:643-646.
- Kreiborg S (1981): Crouzon syndrome. A clinical and roentgencephalometric study. Scand J Pl Rec Surg Suppl. 18:1-198.
- Meyers GA, Orlov SJ, Munro IR, Przylepa KA, Jabs EW (1995): Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Nature Genet 11:462-464.
- Meyers GA, Rawnsley E, Scott AF, Jabs EW, Day D, Goldberg R, Daentl DL, Przylepa KA, Abrams LJ, Graham JM Jr, Feingold M, Moeschler JB (1996): FGFR2 exon IIIa and IIIc mutations in Crouzon, Jackson-Weiss and Pfeiffer syndromes: evidence for missense changes, insertions and deletion due to alternative RNA splicing. Am J Hum Genet 58:491-498.
- Moloney DM, Slaney SF, Oldbridge M, Wall SA, Sahlin P, Stenman G, Wilkie AOM (1996): Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. Nature Genet 13:48-53.
- Park WJ, Theda C, Maestri NE, y cols. (1995): Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. Am J Hum Genet 57:321-328.
- Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcolm S (1994): Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. Nature Genet 8:98-103.
- Roberts KB, Hall JG (1971): Apert's acrocephalosyndactyly in mother and daughter: cleft palate in the mother. Birth Defects Orig Art Ser VII(7):262-264.
- Rollnick BR (1988): Male transmission of Apert syndrome. Clin Genet 33:87-90.
- Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA, Morriss-Kay GM, Hall CM, Poole MD, Wilkie AOM (1996): Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. Am J Hum Genet 58:923-932.
- Steinberg D, Mulliken JB, Muller U (1996): Crouzon syndrome: previously unrecognized deletion, duplication, and point mutation within FGFR2 gene. Hum Mutat 386-390.
- Tolavara MM, Harris JA, Ordway DE, Vargervik K (1997): Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome. Am J Med Genet 72:394-398.
- Weech AA (1927): Combined acrocephaly and syndactylism occurring in mother and daughter: a case report. Bull Johns Hopkins Hosp 40:73-76.
- Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, Hayward RD, David DJ, y cols. (1995): Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. Nature Genet 9:165-172.

# UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

Elvira Rodríguez-Pinilla

Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC)  
Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE)  
Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid

## Introducción

Desde la identificación de la Talidomida [Lenz, 1961] como primer fármaco teratogénico, la prescripción de medicamentos a la mujer embarazada viene siendo un motivo de preocupación por parte del colectivo médico. No obstante, con frecuencia, esta preocupación se centra en prescripciones durante el primer trimestre del embarazo, olvidando que los potenciales efectos adversos derivados del consumo de medicamentos por la embarazada (o Toxicidad del Desarrollo) incluyen no solo malformaciones congénitas, sino también (y centrándonos en el periodo fetal) otros tales como retraso del crecimiento intrauterino, muerte fetal, carcinogénesis transplacentaria y alteraciones funcionales fetales y/o neonatales.

Es más, podemos ampliar el concepto de toxicidad de un medicamento, y considerar no sólo el de **Toxicidad del Desarrollo**, que incluiría los potenciales efectos adversos tras la exposición a medicamentos durante cualquier momento de la gestación; sino también el de **Toxicidad Reproductiva**, que incluiría aquellos efectos adversos sobre la función reproductiva, derivados de la utilización de medicamentos por la mujer en edad fértil (infertilidad, subfertilidad, etc.). Un ejemplo reciente de medicamentos que pueden alterar la capacidad reproductiva de la mujer son los Antiinflamatorios no Esteroides (AINE's) [Smith y cols., 1996; Calmels y cols., 1999; Mendonca y cols., 2000; García Alonso y Rodríguez-Pinilla, 2001]. Lógicamente, la toxicidad reproductiva, y no así la del desarrollo, puede tener lugar tras el uso de medicamentos en el hombre, alterando asimismo su capacidad reproductiva.

En este artículo, y tras resumir brevemente los cambios farmacocinéticos que tienen lugar durante la gestación, vamos a ofrecer una visión general de aquellos medicamentos de los que se ha probado su fetotoxicidad tras su uso en los últimos estadios de la gestación. Así mismo, presentaremos el análisis global del consumo de medicamentos du-

rante el tercer trimestre de la gestación en nuestro país, en una muestra de más de 30.000 recién nacidos de la Base de Datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

## Farmacocinética y Embarazo

El consumo de medicamentos por la mujer embarazada conlleva, con contadas excepciones, que tanto la madre como el feto, estén expuestos al tratamiento. La placenta actúa fundamentalmente como una barrera lipídica entre la circulación materna y la embrionaria/fetal, y la mayoría de los medicamentos ingeridos por la gestante la atraviesan por difusión pasiva. Además, la mayoría de los medicamentos tienen pesos moleculares inferiores a 800 (la insulina, la hormona de crecimiento y los esteroides conjugados son excepciones a esta norma), por lo que van a pasar la placenta. Los fármacos liposolubles, no ionizados y de bajo peso molecular, atravesarán la placenta más rápidamente que aquellos con mayor polaridad. A pesar de ello, la mayoría de los medicamentos consiguen concentraciones similares a ambos lados de la placenta, por lo que desde un punto de vista práctico, cuando se prescribe un medicamento a una mujer embarazada se debe asumir que su paso al compartimiento fetal es prácticamente inevitable. En general, la concentración del fármaco o sus metabolitos está influenciada por su reabsorción, distribución, metabolismo y excreción en el individuo expuesto. A este respecto, no hemos de olvidar los cambios fisiológicos que tienen lugar en la mujer durante la gestación, entre los que destacaríamos los siguientes:

1. Disminución de la motilidad gastrointestinal y un aumento de la perfusión en pulmones y piel.
2. Aumento del volumen plasmático y del agua corporal total (lo que incrementa el volumen de distribución de los fármacos) y una disminución de las proteínas plasmáticas.
3. Aumento de la filtración glomerular.

Estos cambios fisiológicos y "adaptativos" pueden conllevar una reducción importante en las concentraciones de determinados fármacos. Además, hay que tener en cuenta el paso y la metabolización de los diferentes medicamentos a través del saco de Yolk y de la placenta, y su posterior distribución, metabolismo y excreción en el embrión o feto, sin olvidar la deglución fetal y reabsorción de las sustancias desde el líquido amniótico. Por toda esta complejidad de situaciones, en la gran mayoría de los productos farmacéuticos que consume la embarazada no conocemos completamente su cinética durante la gestación.

Por otro lado, no hemos de olvidar que el metabolismo de muchos medicamentos es sensiblemente más lento en el feto y/o neonato que en el adulto. Como ejemplos podemos citar las benzodiazepinas y los analgésicos opiáceos (como la meperidina utilizada con frecuencia como paliativo del dolor durante el trabajo de parto), cuyos efectos en el recién nacido se pueden prolongar días e incluso semanas después del nacimiento [Moreland y col., 1983].

### Tipos de Efectos Adversos

Tal y como hemos apuntado al comienzo de este artículo, el consumo de medicamentos por la mujer embarazada puede conllevar diversos tipos de efectos adversos sobre el embrión/feto (Toxicidad del Desarrollo), cuya aparición y severidad dependerá del **tipo** de medicamento y su mecanismo de acción, de las **dosis** empleadas y del **momento** de la exposición. Esta toxicidad del desarrollo puede pues, manifestarse de distintas maneras. Así:

- **Abortos Espontáneos:** tras exposiciones durante las primeras semanas de gestación.
- **Anomalías Estructurales:** constituyen el efecto más preocupante de las exposiciones durante la organogénesis, cuyo periodo crítico sería entre los días 20 y 70 desde Fecha de la Última Regla (FUR).
- **Toxicidad Fetal:** serían aquellos efectos ocurridos durante el periodo fetal, es decir, a partir del día 70 desde FUR. Las manifestaciones de la existencia de una toxicidad fetal son múltiples e incluirían:
  - Retraso del crecimiento intrauterino.
  - Muerte fetal.
  - Carcinogénesis transplacentaria.
  - Alteraciones funcionales postnatales reversibles, tales como sedación, hipoglucemia, alteraciones de la fre-

cuencia cardíaca, síndromes de abstinencia/deprivación, entre otras.

- Alteraciones del Sistema Nervioso Central, incluyendo alteraciones motoras, del comportamiento, del aprendizaje y retraso mental.
- Otras Alteraciones: de la reproducción, de la función endocrina, de la inmunidad, del metabolismo, de la capacidad auditiva y de cualquier otra función fisiológica.

Es importante resaltar, que muchos de los efectos arriba enumerados no van a ser detectados en el momento del nacimiento, sino semanas, meses, o incluso años después (tales como la toxicidad sobre el SNC, o alteraciones de la reproducción o de la función endocrina). Esto hace que tras la identificación en el individuo de uno de estos efectos de aparición tardía, sea muy difícil relacionarlo con exposiciones maternas a medicamentos en los últimos estadios del embarazo, y aún de mayor dificultad es poder llegar a cuantificar el riesgo.

### Fármacos con Probada Toxicidad Fetal/Neonatal

A continuación, presentamos aquellos medicamentos (o grupos de medicamentos) de los que existen evidencias consistentes de efectos adversos fetales y/o neonatales, tras su administración durante los últimos meses del embarazo (Tabla 1).

Debido a que prácticamente de todos los medicamentos cabría esperar algún tipo de reacción adversa en un individuo expuesto, vamos a comentar sólo aquellos productos cuyo consumo durante la gestación no sea excepcional y de los cuales dispongamos de documentación contrastada:

### Consumo de Medicamentos durante el Tercer Trimestre de la Gestación

Hemos analizado la evolución del consumo de medicamentos en el tercer trimestre de la gestación durante el periodo Abril de 1980 a Junio de 2002, en la población de controles (recién nacidos sin defectos congénitos) de la base de datos del ECEMC. Para ello, los hemos agrupado siguiendo la Clasificación Anatómica de Medicamentos (Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2002) (Gráficas 1-10).

TABLA 1

**MEDICAMENTOS DE PROBADA TOXICIDAD FETAL/NEONATAL  
(TRAS SU UTILIZACIÓN DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN)**

- **Acido Valproico:** hepatotoxicidad, hipoglucemia, afibrinogenemia y hemorragia. Hiperexcitabilidad y disfunción neurológica.
- **Alcanfor/mentol:** fallo respiratorio y muerte neonatal.
- **Aminoglucósidos** (estreptomina): ototoxicidad (vestibular y coclear).
- **Analgésicos narcóticos** (morfina, codeína, metadona, fentanilo, propoxifeno, meperidina, pentazocina...): depresión del SNC, depresión respiratoria, alteración en la succión, temperatura corporal y Síndrome de abstinencia (cianosis, irritabilidad, hipertonia, vómitos y diarrea).
- **Andrógenos** (danazol): virilización fetos femeninos (hipertrofia de clítoris).
- **Antidepresivos tricíclicos** (clomipramina, imipramina...): Síndrome de abstinencia (irritabilidad, respiración rápida, cianosis, cólicos, alteración de la termorregulación).
- **Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina** (fluoxetina, paroxetina...): Síndrome de abstinencia (distrés respiratorio, cianosis al comer, nerviosismo, alteraciones del tono muscular), convulsiones (por disminución del umbral convulsivo) y trastornos hemorrágicos (disminución de la serotonina en los trombocitos y aumento de la fragilidad vascular).
- **Antihistamínicos** (de primera generación: difenidramina, hidroxicina...): Síndrome de Abstinencia (temblor generalizado y diarrea) ha sido descrito en hijos de mujeres tratadas durante toda la gestación. Fibroplasia retrolental en prematuros (tras el tratamiento durante las dos semanas previas al parto).
- **Antimaláricos** (quinina, cloroquina, hidroxicloroquina...): incremento de la secreción de insulina e hipoglucemia.
- **Antitiroideos** (propiltiouracilo, metimazol): hipotiroidismo y bocio.
- **Ac. Acetilsalicílico y otros AINE's:** cierre prematuro del ductus arteriosus, oligoamnios, disminución de la agregación plaquetaria, supresión parcial de la producción de tromboxano B, hemorragia (incremento en la frecuencia de hemorragia intraventricular en prematuros o recién nacidos de bajo peso).
- **Barbitúricos** (fenobarbital): Enfermedad hemorrágica y Síndrome de Abstinencia:
- **Benzodiacepinas** (clordiazepóxido, clonazepam, diazepam...): Síndrome de Abstinencia ("Floppy infant syndrome"): hipotonía, letargo, disminución de la succión, alteración en la termorregulación y cianosis.
- **Betabloqueantes** (propranolol, atenolol...): bradicardia e hipotensión (reversible), CIR.
- **β– Simpaticomiméticos por vía sistémica** (salbutamol): incremento de la frecuencia cardíaca, alteración de la presión sanguínea.
- **Cloranfenicol:** síndrome Gris en el recién nacido (vómitos, rechazo a la lactancia, respiración irregular, distensión abdominal, coloración gris, hipotermia, colapso circulatorio y muerte), agranulocitosis.
- **Codeína:** Síndrome de abstinencia (temblor, ictericia, diarrea), depresión respiratoria.
- **Corticoides:** disfunción neurológica, restricción del crecimiento, disminución del peso del pulmón y efectos endocrinos (observado sólo en RN prematuros de mujeres expuestas al tratamiento con corticoides para maduración del pulmón fetal en más de una ocasión).
- **Derivados cumarínicos:** hemorragia (intracraneal), prematuridad, muerte perinatal, bajo peso.
- **Diuréticos:** inhibidores de la anhidrasa carbónica, tiacidas: Acidosis metabólica, hipocalcemia, hipomagnesemia, alteraciones electrolíticas.
- **Fenitoína:** alteración de la coagulación, CIR, retraso psicomotor, tumores neuroectodérmicos (neuroblastomas).
- **Fenotiacinas** (clorpromacina, promacina, prometacina, haloperidol...): depresión respiratoria, síndrome de disquinesia tardía (extrapiramidalismo), íleo paralítico, alteración de la agregación plaquetaria.
- **Hidralacina:** disminución de la perfusión placentaria, disminución de la oxigenación, trombocitopenia.
- **IECA's** (captopril, enalapril, losartan, candesartan): anuria neonatal (muerte neonatal), CIR, prematuridad, ductus arteriosus persistente.
- **Inmunosupresores** (azatioprina, ciclosporina A): inmunosupresión, leucopenia y/o pancitopenia. (CIR?)
- **Iodo:** hipotiroidismo neonatal; **I<sub>131</sub>:** tiroidectomía.
- **Isoniacida:** toxicidad del SNC (sólo si se administra sin vitamina B6).
- **Litio:** hipotonía, cianosis, bradicardia, hipotiroidismo, cardiomegalia, hepatomegalia, hemorragia gastrointestinal, diabetes insípida nefrogénica, ictericia.
- **Minoxidil:** hipertricosis.
- **Paracetamol** (dosis altas): hepatotoxicidad.
- **Progestágenos** (norderivados): masculinización (hipertrofia de clítoris).
- **Quinina:** daño del nervio auditivo (hipoacusia), hipoplasia del nervio óptico, ictericia, hemólisis en niños con deficiencia de la G6PD, hipoglucemia.
- **Rifampicina:** enfermedad hemorrágica del recién nacido (la profilaxis con vitamina K1 evita la aparición del efecto adverso).
- **Sulfamidas:** hiperbilirrubinemia, ictericia.
- **Sulfonilurea:** hipoglucemia.

## UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

Durante este periodo, el ECEMC controló un total de 1.942.617 nacimientos consecutivos, de los cuales 32.211 presentaron algún tipo de malformación mayor y/o menor (casos) y 31.134 fueron seleccionados como controles. Esta población de controles es, tal y como ya hemos comentado, sobre la que hemos analizado los datos de consumo.

Cuatro de los diez grupos analizados han mostrado un claro y significativo **incremento** en el consumo a lo largo de los años analizados. Estos grupos han sido: Grupo B (*Sangre y órganos hematopoyéticos*) (Gráfica 2), Grupo H (*Terapia Hormonal*) con un incremento más llamativo en los últimos años (Gráfica 6), Grupo J (*Terapia Antiinfecciosa*) (Gráfica 7) y Grupo N (*Sistema Nervioso Central*) (Gráfica 9).

Por su parte, el consumo de los Grupos C (*Aparato Cardiovascular*) (Gráfica 3), D (*Terapia Dermatológica*) (Gráfica 4), G (*Terapia Genitourinaria incluyendo Hormonas Sexuales*) (Gráfica 5) y M (*Aparato Locomotor*) (Gráfica 8), aunque vemos que sufrió un incremento durante los primeros años del estudio, posteriormente **se ha mantenido** más o menos constante, es decir, sin una clara tendencia de incremento o descenso en su uso por la embarazada.

Por último, en los dos grupos restantes (A y R), el consumo durante el tercer trimestre de la gestación parece estar **disminuyendo**, al menos durante los últimos años. En los medicamentos incluidos en el Grupo A (*Aparato Digestivo y Metabolismo*) (Gráfica 1), cabe resaltar que su utilización sufrió un fuerte incremento hasta el año 1992, momento a partir del cual comenzó a disminuir. En el Grupo R (*Aparato Respiratorio*) (Gráfica 10), igualmente, incrementó su consumo hasta el año 1988, momento a partir del cual viene mostrando una clara tendencia de descenso.

En la Tabla 2, se ofrece una visión del consumo **actual** (periodo 2001-2002) de medicamentos durante el tercer trimestre de la gestación en nuestro país, mostrando, por

orden decreciente, la media de consumo de cada uno de los grupos.

Podemos resaltar que en los últimos años, el grupo de medicamentos de mayor utilización durante el último trimestre de la gestación es el **Grupo B: Sangre y órganos hematopoyéticos**, (que incluye preparados de hierro y el ácido fólico), con un consumo cercano al 80% del total de embarazadas. El segundo grupo en cuanto a su frecuencia de uso, si bien con un consumo sensiblemente inferior (no llega al 40%) es el **Grupo A: Aparato digestivo y metabolismo** (que incluye los polivitamínicos prenatales).

### Discusión y Comentarios

Según hemos podido constatar en los resultados de este trabajo, los medicamentos más consumidos en la actualidad por la mujer embarazada en nuestro medio son aquellos incluidos en los grupos de "*Sangre y Órganos Hematopoyéticos*", "*Aparato Digestivo y Metabolismo*", "*Sistema Nervioso*" y "*Terapia Antiinfecciosa*". Tres de estos cuatro grupos, exceptuando el grupo Aparato Digestivo y Metabolismo, además de ser los más consumidos, incluyen medicamentos cuyo consumo continúa incrementándose. El grupo "*Sangre y Órganos Hematopoyéticos*" incluye los preparados tanto con hierro como con ácido fólico (o combinaciones de ambos), y nos parece que tanto su alto consumo (alrededor del 80% en la actualidad), como el incremento que se sigue observando, traduce un mayor y mejor cuidado de la mujer en el último periodo de la gestación.

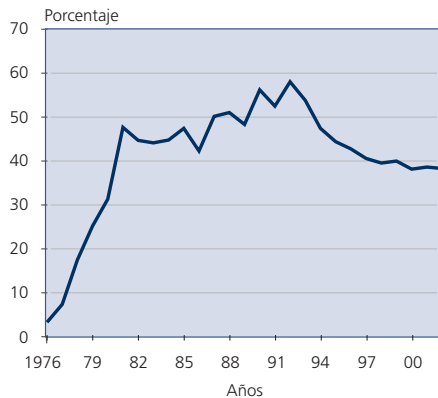
El amplio consumo del grupo "*Sistema Nervioso Central*" (que incluye, entre otros medicamentos, a los analgésicos) observado en nuestros datos, como su incremento mantenido a lo largo de los años, se debe al paracetamol. El hecho de que este analgésico no narcótico, no presente

TABLA 2

#### CONSUMO DE MEDICAMENTOS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN EN MADRES DE CONTROLES DURANTE LOS AÑOS 2001 Y 2002

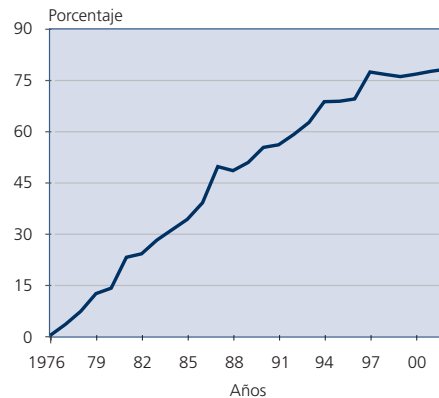
Grupo Terapéutico (Grupo)	Porcentaje de Consumo
Sangre y Órganos Hematopoyéticos (B)	77,85
Aparato Digestivo y Metabolismo (A)	38,25
Sistema Nervioso (N)	17,71
Terapia Antiinfecciosa (J)	8,23
Terapia Genitourinaria (G)	6,20
Aparato Cardiovascular (C)	3,34
Aparato Respiratorio (R)	2,01
Terapia Dermatológica (D)	1,67
Terapia Hormonal (H)	1,52
Aparato Locomotor (M)	0,55

**GRÁFICA 1**  
**GRUPO A - APARATO DIGESTIVO**  
**Y METABOLISMO: Distribución Anual**  
**del Consumo (tercer Trimestre)**



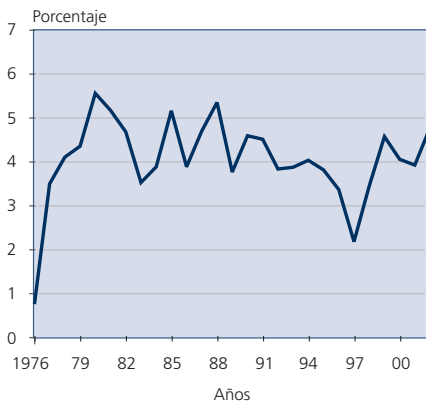
$$\chi^2_1 = 68,23 ; p < 0,000001$$

**GRÁFICA 2**  
**GRUPO B - SANGRE Y ORGANOS**  
**HEMATOPOYETICOS: Distribución Anual**  
**del Consumo (tercer Trimestre)**



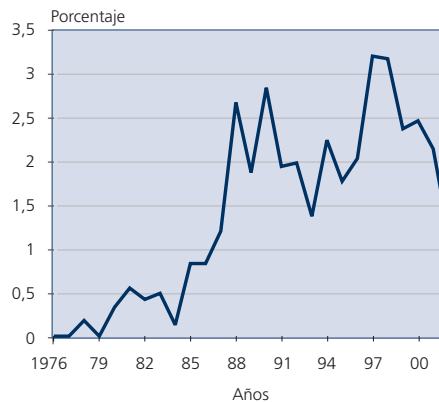
$$\chi^2_1 = 5859,65 ; p < 0,000001$$

**GRÁFICA 3**  
**GRUPO C - APARATO CARDIOVASCULAR:**  
**Distribución Anual del Consumo**  
**(Tercer Trimestre)**



$$\chi^2_1 = 5,16 ; p = 0,023$$

**GRÁFICA 4**  
**GRUPO D - TERAPIA DERMATOLOGICA:**  
**Distribución Anual del Consumo**  
**(Tercer Trimestre)**



$$\chi^2_1 = 133,68 ; p < 0,000001$$

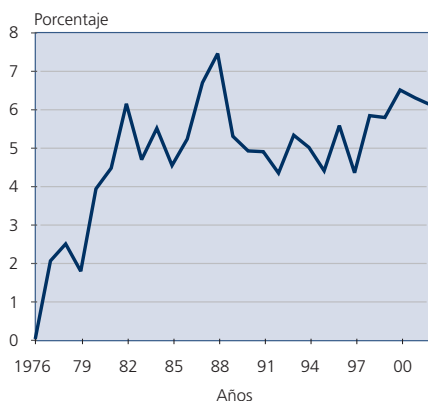
los potentes efectos adversos que tanto el ácido acetilsalicílico como los AINEs en general tienen en el último trimestre de la gestación (ver Tabla 1), hace que cada día se prescriba más como alternativa segura en el tratamiento del dolor leve a moderado durante el embarazo y, en nuestra

opinión, también puede considerarse como un indicador de buena praxis médica.

Respecto al grupo "Terapia Antiinfecciosa por Vía Sistémica", también con un alto consumo que continúa incrementándose, es difícil, sin un análisis más en profundidad,

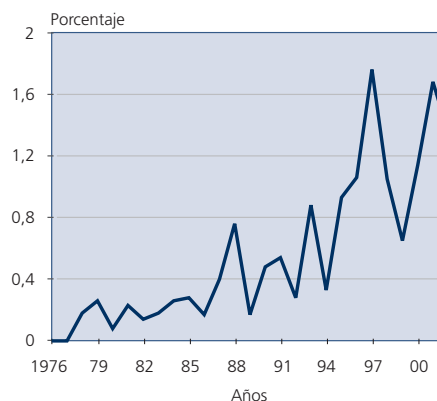
## UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

**GRÁFICA 5**  
**GRUPO G - TERAPIA GENITOURINARIA, INC.**  
**HORMONAS SEXUALES: Distribución Anual**  
**del Consumo (Tercer Trimestre)**



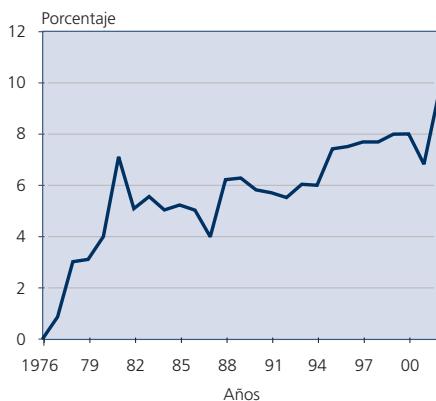
$$\chi^2_1 = 22,86 ; p < 0,000001$$

**GRÁFICA 6**  
**GRUPO H - TERAPIA HORMONAL:**  
**Distribución Anual del Consumo**  
**(Tercer Trimestre)**



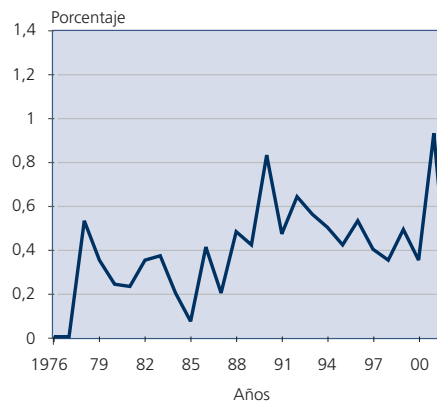
$$\chi^2_1 = 80,14 ; p < 0,000001$$

**GRÁFICA 7**  
**GRUPO J - TERAPIA ANTIINFECCIOSA**  
**VIA SISTEMICA: Distribución Anual**  
**del Consumo (Tercer Trimestre)**



$$\chi^2_1 = 86,59 ; p < 0,000001$$

**GRÁFICA 8**  
**GRUPO M - APARATO LOCOMOTOR:**  
**Distribución Anual del Consumo**  
**(Tercer Trimestre)**

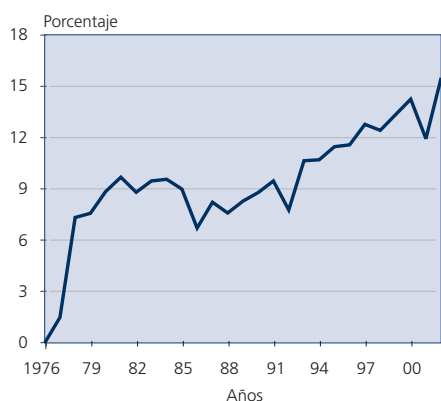


$$\chi^2_1 = 6,09 ; p = 0,014$$

explicar las causas de su cada vez mayor utilización. Algo obvio es, no obstante, que los antibióticos de mayor uso, tales como las penicilinas, los macrólidos, las cefalosporinas, la fosfomicina, etc., son fármacos sin evidencias de riesgo teratogénico ni de otros efectos adversos, y son ellos precisamente de los que se está incrementando su uso durante

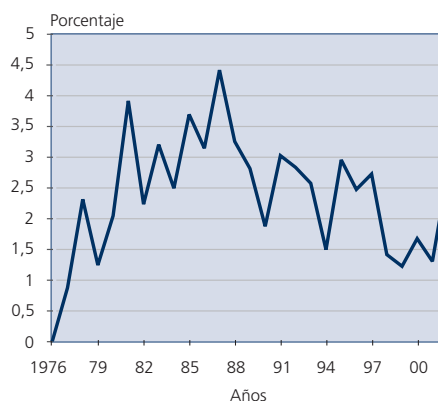
la gestación. El resto de antibióticos, y en especial aquellos de los que se ha descrito toxicidad fetal (tales como las tetraciclinas, el cloranfenicol, los aminoglucósidos y, más recientemente, las quinolonas), su uso es cada vez menor [Rodríguez-Pinilla y cols., 2001]. Todo ello, puede asimismo interpretarse, como signo de una buena práctica médica.

GRÁFICA 9  
GRUPO N - SISTEMA NERVIOSO:  
Distribución Anual del Consumo  
(Tercer Trimestre)



$$\chi^2_1 = 108,03 ; p < 0,000001$$

GRÁFICA 10  
GRUPO R - APARATO RESPIRATORIO:  
Distribución Anual del Consumo  
(Tercer Trimestre)



$$\chi^2_1 = 6,83 ; p = 0,009$$

En este trabajo también hemos observado que hay tres grupos de medicamentos que, a diferencia de los anteriores, están disminuyendo su consumo en los últimos años. Estos son el grupo de "Aparato Digestivo y Metabolismo", "Terapia Dermatológica" y "Aparato Respiratorio". La disminución observada a partir del año 1992 del grupo "Aparato Digestivo y Metabolismo" es un hecho que merece la pena comentar. El uso de los medicamentos de este grupo por la mujer embarazada es a expensas, fundamentalmente de dos tipos de medicamentos: los polivitamínicos prenatales y los antieméticos. La disminución observada en los últimos años está ocurriendo a expensas de un menor uso de polivitamínicos prenatales, consecuencia que se puede explicar, por el incremento progresivo del uso de ácido fólico, que podría estar sustituyendo en algunos casos, a la prescripción de las multivitaminas. Este hecho nos preocupa ya que durante las gestación (y más aún al final de la misma) las "necesidades" maternas de la mayoría de las vitaminas están aumentadas. Esta situación puede, no obstante, servir de alerta al colectivo de ginecólogos para que, al menos, se replantee la manera más idónea de la suplementación con vitaminas en el último trimestre del embarazo.

Por último, el descenso en el consumo del grupo "Aparato Respiratorio" lo interpretamos, de nuevo, como posible indicador de una buena práctica médica. Este grupo incluye gran cantidad de especialidades farmacéuticas anticatarrales con más de un principio activo, entre los cua-

les, casi sistemáticamente, aparece un potente vasoconstrictor (simpaticomiméticos alfa-adrenérgicos). Esos principios activos, utilizados como descongestionantes, tienen el potencial riesgo de producir disminución del flujo sanguíneo uterino y la consiguiente hipoxia y/o alteración de la frecuencia cardíaca fetal. Por ello, y dado que hay otras alternativas terapéuticas en el manejo de estos procesos, en su mayoría banales nos parece un buen signo la disminución de su utilización por la embarazada en el tercer trimestre de la gestación.

Finalmente, queremos comentar que el hecho de que el clínico conozca los posibles efectos secundarios derivados de la exposición materna a medicamentos durante la gestación es de gran importancia. En primer lugar, porque facilitará un **uso racional de fármacos** durante el tercer trimestre de la gestación, ya que se podrá elegir, entre las diferentes alternativas posibles, el medicamento con menos efectos adversos fetales/neonatales.

En segundo lugar, porque favorecerá el adecuado manejo del neonato, puesto que al conocer la causa de los signos y/o síntomas que presente el recién nacido (hipertermia, hiperbilirrubinemia, taquicardia, irritabilidad, convulsiones, etc.), se podrá precisar más adecuadamente el tratamiento, pronóstico e información a la familia.

Es de una gran importancia pues, que el pediatra/neonatólogo, ante un paciente con retraso del crecimiento intrauterino o cualquier otro signo de toxicidad neonatal, investigue sobre el consumo materno de medicamentos du-

## UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

rante la gestación y especialmente, durante los últimos estadios de la misma incluido el parto.

**Referencias**

- Athinarayanan P, Pierog SH, Nigam SK, Glass L (1976): Chlordiazepoxide withdrawal in the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 124:212-3.
- Calmels C, Dubost JJ, Jasmin-Lebrun C, Sauvezie B (1999): A new case of NSAID-Induced infertility. *Rev Rehum* 66:167-168.
- García Alonso F, Rodríguez-Pinilla E (2001): Exposición a antiinflamatorios no esteroideos y alteraciones de la fertilidad femenina. *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie IV, nº6: 35-38. (ISSN:0210-3893).*
- Mendonca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR (2000): Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology* 39(8):880-882.
- Moreland TA, Brice JE, Mohamdee O, Walker CH (1983): The influence of dose-delivery time interval on neonatal plasma pethidine levels. *Acta Obstet Gynecol Scand* 62: 549-553.
- Rodríguez-Pinilla E, Pavón de Paz MT, Mejías Pavón C, Martínez-Frías ML (1997): Consumo de Antibióticos durante la gestación. *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie IV, nº 2:29-37.*
- Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G (1996): Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *British Journal of Rheumatology* 35: 458-462.

**III.**  
**RESULTADOS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA  
DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS  
SOBRE LOS DATOS DEL ECEMC**

---

## VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE ANOMALIAS CONGENITAS EN ESPAÑA EN LOS ULTIMOS 23 AÑOS (PERIODO 1980-2002)

E. Bermejo<sup>1</sup>, L. Cuevas<sup>1</sup>, J. Mendioroz<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: Surveillance of congenital anomalies in Spain in the last 23 years (period 1980-2002)

We have analysed data from the ECEMC database, gathered in the period 1980-2002, during which a total of 1,838,654 newborn infants were surveyed. The ECEMC programme covered 25.6% of total births occurred in Spain in 2001. We have calculated the global frequency of infants with congenital anomalies in different periods of time (before or after the passing of the law permitting voluntary interruption of gestation -VIG- following prenatal detection of anomalies). This allows to figure out the baseline frequency of congenital anomalies (corresponding to the period 1980-1985), and to assess the impact of VIG on the birth prevalence by comparing the baseline frequency of congenital anomalies with the frequency registered after 1985. The global frequency is decreasing over the years, and in 11 out of 17 Spanish Autonomic Regions we have also observed significant decreases of the frequency along the time. All those decreases are attributable to VIG. We have also studied the time distribution of the frequency of some selected anomalies, as well as their geographical distribution, and both are highly influenced by VIG. Nevertheless, the information on VIG is rather scarce. We consider that if it is not registered on a routine basis, it will be impossible to perform analytic studies on the causes of birth defects and to evaluate any preventive measure.

Another question that will have to be approached in years to come is the distribution of birth defects depending on the country the parents come from, as immigration from other countries is increasing in Spain.

Finally, we consider that even though the birth prevalence of these pathologies is decreasing as a consequence of the prenatal diagnosis and the possibility of voluntarily interrupting the gestation, it is necessary to search for primary prevention measures in order to get infants being born healthy.

### Introducción

Es un hecho comprobado que cada vez nacen menos niños con defectos congénitos en España, como ya se ha venido comentando en Boletines anteriores [Rodríguez-Pinilla y cols., 2002]. En principio, esto podría valorarse como algo positivo. Sin embargo, es necesario profundizar en las razones de ese descenso para conocer su auténtico significado. Tal disminución en el número de niños con anomalías es atribuible, fundamentalmente, al impacto de las interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs) en los casos en que se detectan alteraciones en el feto. Esto indica que la patología no se evitó, ya que se produjo la alteración del desarrollo embrionario. Lógicamente, con los avances que se están produciendo en el campo del diagnóstico prenatal, cada vez es posible detectar más anomalías y más precozmente, incluso con técnicas no invasivas. Como consecuencia de esos progresos, está aumentando el número de IVEs, no sólo en nuestro país, sino también en el resto del mundo desarrollado [ICBDMS, 2002; EUROCAT, 2002]. Por

consecuencia, no se está ejerciendo la *prevención primaria* (que es la que evita que se produzca la patología).

Mediante la investigación se pretende conocer las causas y los mecanismos por los cuales se altera el desarrollo prenatal, para poder establecer auténticas medidas de *prevención primaria*, y lograr así que los niños nazcan sanos. Lo cierto es que aunque se conocen las causas de alrededor del 40-45% de los defectos congénitos, para la gran mayoría de ellos son desconocidas. Por ello es esencial continuar y potenciar la investigación sobre defectos congénitos.

Por otra parte, aunque disponemos de algunas medidas para prevenir la aparición de defectos congénitos en el embrión y feto, las posibilidades de actuación son muy limitadas. A pesar del incremento de la cultura sanitaria de la población, ésta no es aún una realidad social, sino que se alcanza básicamente en un grupo poblacional aún demasiado pequeño. El resultado es que los defectos congénitos se siguen produciendo, se interrumpen cada vez más gestaciones por este motivo y continúan naciendo niños con anomalías, fundamentalmente en los grupos más desfavorecidos social-

mente. Esto conlleva una gran carga personal, emocional, social, económica y de toda índole, incluso en los casos en los que se interrumpe la gestación. Sin embargo, se ha progresado mucho en cuanto a la sensibilización frente a este tipo de patologías de baja frecuencia (hoy llamadas "Enfermedades raras"). De hecho, se han elaborado algunos planes de acción específicos como el "Programa de Acción Comunitaria sobre Enfermedades Raras", adoptado por el Parlamento Europeo y el Consejo de Europa en 1999, con vigencia hasta el fin de 2003. Por otra parte, por decisión del Consejo de la Unión Europea (3 de diciembre de 2001), se declaró el año 2003 como el "Año Europeo de las Personas con Discapacidad". Esto dió lugar en febrero de este año a una Declaración Institucional del Congreso de los Diputados sumándose a dicha celebración y reconociendo que se trata de un "grupo de población que debe constituir un eje de atención preferente de la acción de los poderes públicos". Pero aún queda un largo camino por recorrer y, aspectos como la prevención, se pueden considerar todavía asignaturas pendientes.

Los resultados de la difusión de los conocimientos actuales, de la educación para la salud de los recién nacidos, y de nuestra investigación, que se plasman en forma resumida en este Boletín, constituyen un intento de contribuir a la formación de los profesionales del Sistema Nacional de Salud en estos temas. Porque sólo a través de la promoción de la investigación y la formación continuada de los profesionales de la salud en esta materia, así como con el intercambio de información entre los distintos agentes implicados en los diversos aspectos que conlleva la atención a los afectados y sus familias, será posible ir obteniendo y aplicando las medidas de prevención primaria.

Una de las vertientes de la investigación sobre los defectos congénitos es la vigilancia epidemiológica de series consecutivas de casos, analizando las distintas distribuciones de la frecuencia por tiempo, área geográfica, temporo-espacial, etc. Este tipo de análisis nos informa de la existencia de variaciones anómalas de las frecuencias en cuanto se producen, lo que permite su investigación temporal y espacial en busca de las posibles causas.

En este capítulo mostraremos algunos de los principales resultados de la vigilancia epidemiológica llevada a cabo en el ECEMC.

## Material y Métodos

### 1. Material

El ECEMC se creó en 1976, hace ya más de 27 años, y se define como un programa de investigación clínico-epide-

miológica de los niños que nacen con defectos congénitos. Dicha investigación se basa en los datos obtenidos mediante un sistema permanente de registro de niños recién nacidos, que tiene *base hospitalaria y es de tipo caso-control*. En el ECEMC se definen como casos aquellos niños que presentan algún defecto mayor o menor detectable durante los tres primeros días de vida mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración de los neonatos. Para cada niño malformado que nace en cualquiera de los hospitales colaboradores se selecciona un *control*, definido como el siguiente nacimiento del mismo sexo que el malformado, que ocurre en el mismo hospital, siempre que no presente defectos congénitos. Los protocolos del ECEMC incluyen más de 300 datos por cada niño (sea caso o control), referentes a la historia obstétrica y familiar, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades y tratamientos crónicos paternos, exposición prenatal a medicamentos y otros productos químicos, a factores físicos, exposiciones ocupacionales, y otras ocurridas durante el embarazo. Se obtiene además el *cómputo de nacimientos ocurridos en el hospital*, que constituyen los denominadores para efectuar el cálculo de las frecuencias de defectos congénitos. La metodología del ECEMC está descrita en el "Manual Operacional del ECEMC" [Martínez-Frías, 2003], que recoge la normativa común que rige todo el funcionamiento del mismo.

A lo largo de los últimos 27 años, siguiendo esa metodología, se han controlado cerca de 2 millones de niños recién nacidos, procedentes de un total de 139 hospitales ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra. Se ha recogido información de 32.888 niños malformados y un número similar de recién nacidos no malformados (controles). En el último capítulo de este Boletín figura la relación de todos los centros que participan (actualmente colaboran 84 hospitales) o que han participado en el ECEMC. Los más de 400 médicos que colaboran desde dichos hospitales se detallan en el penúltimo capítulo de este Boletín, e integran el *Grupo Periférico del ECEMC*. Por su parte, el *Grupo Coordinador del ECEMC*, que desde el pasado año desarrolla su actividad en el CIAC (Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo, en Madrid, está constituido por biólogos, médicos y especialistas en Estadística e Informática. Ambos grupos, que desde 1976 constituyen lo que hoy se considera una "**Red temática de investigación**" sobre los defectos congénitos, mantienen una estrecha colaboración para desarrollar la investigación en forma multidisciplinaria, abarcando las áreas de Epidemiología, Dismorfología, Genética clínica, Citogenética de alta resolución y molecular, Teratología, Pediatría, Obstetricia y diagnóstico prenatal. En la Sección VI de

TABLA 1  
POBLACIÓN ESTUDIADA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE TIEMPO

	Malformados		Total RN
	Nº.	%	
Total recién nacidos vivos			
Periodo: Abril 1976-diciembre 1979 .....	2.357	1,64	143.979
Periodo: 1980-2002 .....	29.937	1,64	1.826.905
Total recién nacidos muertos			
Periodo: 1980-2002 .....	594	5,06	11.749
Total recién nacidos vivos+muertos			
Periodo: 1980-1985 .....	8.488	2,22	382.390
Periodo: 1986-2001 .....	20.823	1,55	1.345.310
Periodo: 2002 .....	1.220	1,10	110.954

este Boletín se incluye una relación de las publicaciones en las que se hallan recogidos los resultados de dicha investigación.

#### a) Población estudiada

En la Tabla 1 mostramos el tamaño de la población estudiada por el ECEMC en diferentes periodos de tiempo. Desde Abril de 1976 hasta Diciembre de 2002, que es el último año analizado, se controlaron un total de 1.970.884 recién nacidos vivos (RNV) de los que 32.294 (1,64%) presentaban defectos congénitos. Desde Enero de 1980, momento en que se empezaron a recoger datos sobre recién nacidos muertos (RNM), hasta Diciembre de 2002, se registraron 11.749 RNM, de los que 594 (5,06%) fueron malformados.

Bajo esos datos globales, en la mitad inferior de la Tabla 1, figura el total de recién nacidos (vivos o muertos) controlados en 3 periodos de tiempo: antes de la aprobación en España de la ley por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo tras la detección prenatal de defectos congénitos (periodo 1980-85), después de dicha aprobación (1986-2001) y el año 2002. La población total de recién nacidos controlados en el periodo estudiado en este capítulo (1980-2002), asciende a 1.838.654 neonatos, de los que en 30.531 (1,66%) se detectaron defectos congénitos. A éstos se pueden añadir los recién nacidos vivos controlados en el periodo comprendido entre 1976 y 1979, que figuran en la primera línea de la tabla.

#### b) Cobertura del registro del ECEMC

En la Tabla 2 se muestra la cobertura del registro de nacimientos del ECEMC, para ofrecer una idea acerca de la representatividad de los datos obtenidos con respecto al total de nacimientos ocurridos en España y en cada una de las diversas Comunidades Autónomas (CC. AA.). Las cifras corresponden al año 2001, que es el último sobre el cual

existen datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) [2003], que es la fuente utilizada para efectuar el contraste.

Para cuantificar dicha cobertura se ha calculado el porcentaje que representan los nacimientos registrados por el ECEMC en cada Comunidad en el año 2001, con respecto al número total de niños recién nacidos contabilizados por el INE en el mismo periodo. **La cobertura total del registro del ECEMC en el año 2001 fue del 25,6% de los nacimientos nacionales**, puesto que del total de 403.859 nacimientos ocurridos en España en 2001, el ECEMC controló 103.404.

Con respecto a la cobertura en las distintas CC.AA., salvo en la Comunidad Foral de Navarra (que no colaboró con el ECEMC en 2001), en las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla (que nunca han colaborado) y en las Islas Baleares (donde la cobertura fue del 9,17%), en el resto de las Comunidades, la cobertura fue superior al 10%. Las cifras más elevadas se alcanzaron en La Rioja, la Región de Murcia, Cantabria, Castilla-La Mancha y Extremadura.

## 2. Métodos

La distribución secular de la frecuencia de los defectos seleccionados se ha estudiado mediante un análisis de regresión lineal (test de la chi-cuadrado con un grado de libertad). Dicho test permite concluir, en primer lugar, si la tendencia (creciente o decreciente) de la frecuencia a lo largo del tiempo es lineal y, en segundo lugar, si esa tendencia es significativa. El valor de  $b$  (pendiente de la recta a la cual se ajusta la distribución de la frecuencia) que ofrece este análisis es muy informativo, ya que indica cuál es la tendencia: si  $b$  es positiva indica que existe una tendencia creciente en el tiempo, y si  $b$  es negativa indica que la tendencia es de disminución a lo largo de los años. Cuanto mayor es el valor absoluto de  $b$ , más vertical es la recta (más intensa es la caída o el incremento de la frecuencia).

TABLA 2  
**COBERTURA DEL REGISTRO DE NACIMIENTOS DEL ECEMC POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS**  
 (Según datos del INE para 2001)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	NACIMIENTOS EN EL ECEMC Año 2001	NACIMIENTOS EN ESPAÑA Año 2001	COBERTURAECEMC EN 2001 (%)
Andalucía .....	9.136	81.082	11,27
Aragón .....	1.583	10.382	15,25
Principado de Asturias .....	1.615	6.934	23,29
Islas Baleares <sup>(a)</sup> .....	900 <sup>(a)</sup>	9.815	9,17 <sup>(a)</sup>
Canarias <sup>(b)</sup> .....	2.584 <sup>(b)</sup>	18.446	14,01 <sup>(b)</sup>
Cantabria .....	3.440	4.236	81,21
Castilla-La Mancha .....	11.835	16.168	73,20
Castilla y León .....	6.634	17.559	37,78
Cataluña .....	9.594	64.957	14,77
Comunidad Valenciana .....	11.222	42.046	26,69
Extremadura .....	5.286	9.830	53,77
Galicia .....	4.903	19.394	25,28
La Rioja .....	2.368	2.384	99,33
Comunidad de Madrid .....	13.128	59.923	21,91
Región de Murcia .....	12.385	14.986	82,64
Com. Foral de Navarra .....	0	5.696	0,00
País Vasco .....	6.791	17.782	38,19
Ceuta y Melilla .....	0	2.239	0,00
<b>TOTAL .....</b>	<b>103.404</b>	<b>403.859</b>	<b>25,60</b>

(a) Los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Mahón y Manacor  
 (b) Actualmente, los datos de las Islas Canarias proceden sólo de Tenerife.

Para el análisis de la distribución por Comunidades Autónomas, se ha aplicado el *test de homogeneidad* (chi-cuadrado con k-1 grados de libertad, siendo "k" el número de áreas geográficas con datos especificados en cada periodo de tiempo). La interpretación del test, cuando éste es significativo, es que la distribución geográfica de la prevalencia en el periodo estudiado es heterogénea, es decir que existen diferencias entre las frecuencias registradas en las distintas Comunidades.

Se han considerado estadísticamente significativos aquellos resultados que implican un valor de "p" inferior a 0,05.

## Resultados y Discusión de los mismos

### 1. Prevalencia Global de Defectos Congénitos

La prevalencia neonatal de defectos congénitos detectables durante los 3 primeros días de vida en el año 2002 fue el 1,10% (Tabla 1), o lo que es lo mismo, 11 de cada 1.000 recién nacidos (vivos o muertos) presentaron defectos congénitos detectables durante las primeras 72 horas de vida.

En los datos incluidos en la Tabla 1 se refleja el paulatino descenso que viene experimentando dicha prevalencia global, que ha disminuido desde el 2,22% registrado en el periodo 1980-1985 (*periodo base o periodo de referencia de las frecuencias al nacimiento en nuestra población*),

pasando por el 1,55% en el periodo 1986-2001, y llegando hasta el citado 1,10% registrado en el año 2002. Como ya se ha comentado en los Boletines anteriores, los datos registrados en el periodo anterior al año 1986 aportan la frecuencia real de los distintos defectos congénitos al nacimiento, al no estar influida por la realización de IVEs. En base a nuestros datos, interpretamos el descenso progresivo de la prevalencia como consecuencia, fundamentalmente, del impacto del diagnóstico prenatal de alteraciones y subsecuente interrupción de una cierta proporción de gestaciones. No obstante, además del referido impacto de las interrupciones de embarazos en los que el feto presenta alteraciones, la influencia de factores y actitudes preventivas (como la planificación de las gestaciones, la suplementación periconcepcional con ácido fólico, el adecuado control médico del embarazo, la evitación de hábitos tóxicos como el tabaquismo o la ingestión de bebidas alcohólicas, etc.) podría estar empezando a contribuir a la disminución de la frecuencia de recién nacidos con anomalías.

### 2. Prevalencia Global de Defectos Congénitos por Comunidades Autónomas y Hospitales Colaboradores

Una de las muchas ventajas que ofrece la metodología del ECEMC es que al recogerse la información de forma uniforme en todos los hospitales, se pueden analizar los da-

tos para cada Comunidad Autónoma e interpretar los resultados de forma comparativa entre las distintas circunscripciones. Esto permite tener una visión global de la situación de los defectos congénitos en todo el país.

Como venimos exponiendo en los anteriores Boletines anuales, hay dos problemas que se plantean a la hora de estudiar la frecuencia de defectos congénitos al nacimiento: las IVEs y la derivación de los embarazos de riesgo a hospitales de referencia capaces de proporcionar la asistencia más adecuada a la madre y al recién nacido. Estos aspectos han de tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados.

En la Tabla 3 mostramos la frecuencia global de defectos congénitos por Comunidades Autónomas y por hospitales, en los siguientes periodos de tiempo:

- 1) Periodo 1980-1985: considerado como *periodo de referencia o periodo basal*. La frecuencia registrada durante el mismo es la *frecuencia base*.
- 2) Periodo 1986-2001: si se compara la frecuencia registrada en estos años con la observada en el periodo de referencia, la diferencia entre ambas cifras permite medir el impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal de defectos congénitos.
- 3) El tercer y último periodo considerado es el año 2002, cuyos datos indican cuál es la frecuencia de defectos congénitos en el último año.

La Tabla 3 está dividida en dos partes: la parte izquierda muestra la frecuencia de defectos congénitos en recién nacidos en los tres periodos considerados, y la parte derecha incluye la frecuencia calculada al sumar los datos disponibles acerca de las IVEs a los de los recién nacidos (en los mismos periodos) y al considerar los partos referidos en sus hospitales de procedencia. Cada hospital está identificado por el número que tiene asignado en el ECEMC (en el apartado VIII del Boletín se puede consultar la lista de hospitales participantes en el Estudio) y han sido agrupados por Autonomías. Tanto en la mitad izquierda como en la mitad derecha de la tabla, se ha analizado si existe una tendencia lineal creciente o decreciente de la frecuencia con el tiempo, aplicando el test de tendencia lineal. En la columna en la que figura el porcentaje de casos con defectos congénitos en el año 2002, se han señalado con un asterisco las Autonomías y hospitales en los que existe un descenso lineal estadísticamente significativo de la frecuencia a lo largo de los tres periodos analizados, y con 2 asteriscos aquellos en los que se observa un incremento lineal estadísticamente significativo.

Se han registrado datos sobre un total de 756 IVEs, procedentes de 33 hospitales ubicados en 14 Comunidades Autónomas y el Principado de Andorra. Esos datos provienen sólo de los hospitales que han podido proporcionar esa in-

formación, si bien ésta también podría estar sujeta a una notificación incompleta. De hecho, al ser muy pocos los hospitales participantes en el ECEMC que aportan información sobre las IVEs realizadas, el incremento de la frecuencia neonatal que supone el hecho de incluir los datos sobre las IVEs es, como se puede comprobar en la Tabla 3, muy leve. El efecto de las IVEs, que suponen un problema para la vigilancia epidemiológica de las frecuencias, es aún más devastador para la investigación sobre las causas de los defectos congénitos. Podemos resumir brevemente estos efectos:

- 1) Las IVEs están dando lugar a una disminución artificial de la frecuencia al nacimiento.
- 2) Además, el impacto de las IVEs podría enmascarar el efecto de la acción de algún factor ambiental que estuviera produciendo un incremento desusado de dicha frecuencia, impidiendo así su detección.
- 3) Los métodos utilizados para tratar de corregir las frecuencias al tener en cuenta los datos de las IVEs no son adecuados. Lo que se viene haciendo en la mayoría de los países [ICBDMS, 2002; EUROCAT, 2002] es sumar la frecuencia (global o de defectos concretos) registrada en las IVEs a la observada entre los recién nacidos. Sin embargo, al sumar los datos de las IVEs a los de los recién nacidos, en realidad se está sobreestimando (en mayor o menor medida) la frecuencia real que se observaría al nacimiento si no se realizaran IVEs, según mostraron Martínez-Frías y cols. [2000]. Eso se debe en gran parte a que entre los embriones y fetos con defectos congénitos es relativamente elevada la frecuencia de abortos espontáneos y muerte intraútero, por lo que una considerable proporción de gestaciones interrumpidas voluntariamente habría finalizado en un aborto espontáneo si no se hubiera practicado la interrupción del embarazo. Por consiguiente, esos casos que no progresarían (y que no sabemos cuántos son) no deberían agregarse al resto para el cálculo de la frecuencia al nacimiento, y de ahí la sobreestimación a la que nos hemos referido más arriba.
- 4) En la inmensa mayoría de los casos sometidos a una IVE no se practican los mismos procedimientos diagnósticos que se aplican a los niños recién nacidos (incluyendo el estudio anatomopatológico, citogenético de alta resolución, radiológico, bioquímico, etc.). Por ello, la probabilidad de detectar en los productos de las IVEs ciertas anomalías concomitantes a las detectadas prenatalmente, es inferior que en los neonatos. Generalmente sólo se constata en la historia, y no siempre, el defecto más importante detectado en el diagnóstico prenatal.
- 5) No se está registrando ningún tipo de información sobre los embarazos de fetos malformados que son ob-

## VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA EN LOS ÚLTIMOS 23 AÑOS (PERIODO 1980-2001)

TABLA 3  
PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA  
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2001 y 2002

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2001			2002			80-85	86-2001	2002
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%	Nº.	Nº.	%	Nº.	Nº.	%				
1:	-	-	-	7201	79	1,10	-	-	-	-	1,01	-
6:	12444	257	2,07	33026	325	0,98	-	-	-	2,07	0,98	-
36:	-	-	-	9902	78	0,79	1019	5	0,49	-	0,81	0,49
45:	20221	241	1,19	-	-	-	-	-	-	1,19	-	-
61:	4143	31	0,75	7630	66	0,87	-	-	-	0,75	0,87	-
62:	2873	91	3,17	19308	363	1,88	989	17	1,72 *	3,17	1,91	1,82 *
68:	-	-	-	27899	376	1,35	1533	12	0,78	-	1,35	0,78
70:	-	-	-	1520	21	1,38	-	-	-	-	1,38	-
76:	-	-	-	2966	65	2,19	8	0	0,00	-	2,19	0,00
79:	-	-	-	15665	183	1,17	1229	7	0,57	-	1,17	0,57
94:	-	-	-	17504	120	0,69	2078	11	0,53	-	0,69	0,53
109:	-	-	-	9079	88	0,97	1488	12	0,81	-	0,96	0,81
128:	-	-	-	2224	11	0,49	-	-	-	-	0,49	-
137:	-	-	-	-	-	-	182	4	2,20	-	-	2,20
ANDALUCÍA	39681	620	1,56	153924	1775	1,15	8526	68	0,80 *	1,56	1,16	0,81 *
74:	-	-	-	7689	122	1,59	501	5	1,00	-	1,60	0,80
90:	-	-	-	5532	31	0,56	493	1	0,20	-	0,58	0,20
91:	-	-	-	5687	107	1,88	505	4	0,79	-	1,86	0,79
121:	-	-	-	342	4	1,17	-	-	-	-	1,17	-
ARAGÓN	-	-	-	19250	264	1,37	1499	10	0,67	-	1,38	0,60
17:	-	-	-	3978	62	1,56	246	0	0,00	-	1,81	0,81
52:	2182	41	1,88	1542	29	1,88	-	-	-	1,88	1,88	-
53:	-	-	-	11276	163	1,45	843	12	1,42	-	1,45	1,42
55:	2964	73	2,46	9593	169	1,76	231	2	0,87 *	2,46	1,96	0,87 *
86:	-	-	-	2724	67	2,46	134	5	3,73	-	2,89	3,73
ASTURIAS	5146	114	2,22	29113	490	1,68	1454	19	1,31 *	2,22	1,82	1,51 *
16:	2235	61	2,73	8175	190	2,32	552	8	1,45	2,73	2,32	1,45
130:	-	-	-	395	14	3,54	1137	17	1,50	-	3,54	1,67
BALEARES (b)	2235	61	2,73	8570	204	2,38	1689	25	1,48 *	2,73	2,38	1,60 *
27:	-	-	-	29660	427	1,44	3595	13	0,36	-	1,61	1,02
31:	3112	198	6,36	-	-	-	-	-	-	6,36	-	-
60:	-	-	-	16433	265	1,61	-	-	-	-	1,61	-
69:	-	-	-	197	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
CANARIAS	3112	198	6,36	46290	692	1,49	3595	13	0,36 *	6,36	1,62	1,02 *
28:	-	-	-	35284	652	1,85	3302	66	2,00	-	2,19	2,00
126:	-	-	-	891	24	2,69	372	9	2,42	-	2,69	2,42
CANTABRIA	-	-	-	36175	676	1,87	3674	75	2,04	-	2,20	2,04

(Sigue)

(a): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen Ives de los hospitales que las envían.

(b): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.

\* : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

\*\* : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un incremento lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA EN LOS ÚLTIMOS 23 AÑOS (PERIODO 1980-2001)

TABLA 3 (Continuación)

**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA  
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2001 y 2002**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2001			2002			80-85	86-2001	2002
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	Nº.	%	%	%	%	%	
2:	8032	76	0,95	18389	155	0,84	976	0	0,00 *	0,95	0,85	0,00 *
3:	7637	207	2,71	18313	283	1,55	1399	24	1,72 *	2,71	1,55	1,72 *
13:	21430	417	1,95	45786	866	1,89	2993	58	1,94	1,95	1,88	1,91
18:	5885	102	1,73	8842	113	1,28	542	4	0,74 *	1,73	1,28	0,92 *
19:	290	4	1,38	1497	24	1,60	762	15	1,97	1,38	1,60	1,97
20:	5306	398	7,50	12316	468	3,80	601	18	3,00 *	7,50	3,81	3,16 *
21:	4521	130	2,88	26252	407	1,55	649	12	1,85 *	2,88	1,55	1,85 *
85:	-	-	-	40144	679	1,69	2718	22	0,81	-	1,68	0,81
97:	-	-	-	4816	47	0,98	125	0	0,00	-	1,00	0,00
<b>CASTILLA- LA MANCHA</b>	<b>53101</b>	<b>1334</b>	<b>2,51</b>	<b>176355</b>	<b>3042</b>	<b>1,72</b>	<b>10765</b>	<b>153</b>	<b>1,42 *</b>	<b>2,51</b>	<b>1,73</b>	<b>1,43 *</b>
9:	8446	115	1,36	17096	155	0,91	997	9	0,90 *	1,36	0,92	0,60 *
14:	9720	82	0,84	17581	174	0,99	1016	15	1,48	0,84	0,98	1,48
38:	12794	268	2,09	29740	525	1,77	1815	36	1,98	2,09	1,74	1,88 *
40:	6839	59	0,86	-	-	-	-	-	-	0,86	-	-
51:	12610	493	3,91	28665	1188	4,14	1801	40	2,22	3,91	4,19	2,38
64:	-	-	-	4021	60	1,49	-	-	-	-	1,49	-
73:	-	-	-	5660	82	1,45	345	2	0,58	-	1,47	0,58
84:	-	-	-	15276	222	1,45	627	8	1,28	-	1,45	1,28
<b>CASTILLA Y LEÓN</b>	<b>50409</b>	<b>1017</b>	<b>2,02</b>	<b>118039</b>	<b>2406</b>	<b>2,04</b>	<b>6601</b>	<b>110</b>	<b>1,67</b>	<b>2,02</b>	<b>2,05</b>	<b>1,64</b>
4:	11116	402	3,62	24780	793	3,20	1507	40	2,65 *	3,62	3,35	3,04
5:	11383	224	1,97	26498	368	1,39	2303	27	1,17 *	1,97	1,39	1,17 *
12:	2732	89	3,26	10292	101	0,98	977	8	0,82 *	3,26	0,98	0,82 *
37:	7829	112	1,43	-	-	-	-	-	-	1,43	-	-
63:	2586	160	6,19	27958	572	2,05	-	-	-	6,19	2,54	-
75:	-	-	-	9657	189	1,96	851	7	0,82	-	2,15	1,29
77:	-	-	-	15296	201	1,31	1652	20	1,21	-	1,30	1,21
81:	-	-	-	3819	185	4,84	326	22	6,75	-	5,07	6,75
82:	-	-	-	12862	161	1,25	1098	12	1,09	-	1,26	1,00
83:	-	-	-	655	9	1,37	122	1	0,82	-	1,37	0,82
102:	-	-	-	710	6	0,85	97	0	0,00	-	0,85	0,00
110:	-	-	-	3110	79	2,54	585	2	0,34	-	3,04	0,34
120:	-	-	-	706	6	0,85	165	0	0,00	-	0,85	0,00
132:	-	-	-	102	2	1,96	661	9	1,36	-	1,96	1,36
136:	-	-	-	-	-	-	154	2	1,30	-	-	1,30
<b>CATALUÑA</b>	<b>35646</b>	<b>987</b>	<b>2,77</b>	<b>136445</b>	<b>2672</b>	<b>1,96</b>	<b>10498</b>	<b>150</b>	<b>1,43 *</b>	<b>2,77</b>	<b>2,14</b>	<b>1,51 *</b>

(Sigue)

(a): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen lves de los hospitales que las envían.

\* : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

\*\* : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un incremento lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

## VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA EN LOS ÚLTIMOS 23 AÑOS (PERIODO 1980-2001)

TABLA 3 (Continuación)

PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA  
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2001 y 2002

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2001			2002			80-85	86-2001	2002
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	Nº.	%	%	%	%	%	
33:	-	-	-	2748	25	0,91	975	12	1,23	-	0,91	1,33
46:	15854	166	1,05	20688	51	0,25	1742	0	0,00 *	1,05	0,25	0,00 *
50:	3908	75	1,92	17420	275	1,58	1941	24	1,24 *	1,92	1,69	1,69
71:	-	-	-	9508	129	1,36	-	-	-	-	1,39	-
80:	-	-	-	2326	56	2,41	-	-	-	-	2,41	-
111:	-	-	-	2114	31	1,47	425	7	1,65	-	1,47	1,65
116:	-	-	-	6363	71	1,12	1414	18	1,27	-	1,12	1,27
118:	-	-	-	441	4	0,91	-	-	-	-	0,91	-
122:	-	-	-	2888	13	0,45	1181	7	0,59	-	0,45	0,59
123:	-	-	-	4301	47	1,09	757	2	0,26	-	1,09	0,26
124:	-	-	-	5291	114	2,15	1815	13	0,72	-	2,10	0,72
125:	-	-	-	3729	96	2,57	1637	27	1,65	-	2,57	1,65
131:	-	-	-	239	1	0,42	152	1	0,66	-	0,42	0,66
135:	-	-	-	-	-	-	371	11	2,96	-	-	2,96
COMUNIDAD VALENCIANA	19762	241	1,22	78056	913	1,17	12410	122	0,98	1,22	1,20	1,06
23:	10576	95	0,90	23793	805	3,38	1511	54	3,57 **	0,90	3,32	3,45**
87:	-	-	-	28988	573	1,98	2681	30	1,12	-	1,95	1,08
98:	-	-	-	4302	101	2,35	434	3	0,69	-	2,37	0,69
99:	-	-	-	4602	126	2,74	-	-	-	-	2,80	-
100:	-	-	-	1032	14	1,36	402	11	2,74	-	1,26	2,74
104:	-	-	-	4807	87	1,81	760	3	0,39	-	1,89	0,39
EXTREMADURA	10576	95	0,90	67524	1706	2,53	5788	101	1,74 **	0,90	2,51	1,69**
24:	7996	100	1,25	7025	39	0,56	-	-	-	1,25	0,56	-
25:	8847	156	1,76	7514	15	0,20	1195	0	0,00 *	1,76	0,20	0,00 *
29:	29874	601	2,01	57012	786	1,38	2991	22	0,74 *	2,01	1,37	0,74 *
78:	-	-	-	1072	34	3,17	-	-	-	-	3,17	-
92:	-	-	-	5463	52	0,95	-	-	-	-	1,01	-
119:	-	-	-	1409	26	1,85	401	3	0,75	-	1,85	0,75
127:	-	-	-	972	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
134:	-	-	-	-	-	-	451	6	1,33	-	-	1,33
GALICIA	46717	857	1,83	80467	952	1,18	5038	31	0,62 *	1,83	1,18	0,62 *
39:	12746	476	3,73	24120	201	0,83	2083	0	0,00 *	3,73	0,83	0,00 *
129:	-	-	-	304	9	2,96	471	21	4,46	-	2,96	4,46
LA RIOJA	12746	476	3,73	24424	210	0,86	2554	21	0,82 *	3,73	0,86	0,82 *

(Sigue)

(a): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen Ives de los hospitales que las envían.

\* : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

\*\* : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un incremento lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA EN LOS ÚLTIMOS 23 AÑOS (PERIODO 1980-2001)

TABLA 3 (Continuación)

**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA  
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2001 y 2002**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2001			2002			80-85	86-2001	2002
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%	Nº.	Nº.	%	Nº.	Nº.	%				
8:	-	-	-	13887	106	0,76	3077	31	1,01	-	0,73	0,94
32:	12638	366	2,90	4637	98	2,11	-	-	-	2,90	2,11	-
34:	461	7	1,52	-	-	-	-	-	-	1,52	-	-
56:	11826	126	1,07	52969	671	1,27	4259	27	0,63	1,07	1,21	0,52
93:	-	-	-	18127	142	0,78	1380	12	0,87	-	0,77	0,87
96:	-	-	-	12500	63	0,50	-	-	-	-	0,51	-
112:	-	-	-	1190	16	1,34	120	0	0,00	-	1,26	0,00
113:	-	-	-	2696	32	1,19	590	7	1,19	-	1,19	1,19
114:	-	-	-	1610	32	1,99	-	-	-	-	1,99	-
115:	-	-	-	13713	191	1,39	3255	20	0,61	-	1,88	1,40
117:	-	-	-	294	1	0,34	-	-	-	-	0,34	-
133:	-	-	-	447	7	1,57	3187	37	1,16	-	1,57	1,10
MADRID	24925	499	2,00	122070	1359	1,11	15868	134	0,84 *	2,00	1,14	0,95 *
30:	7673	168	2,19	20870	433	2,07	1704	23	1,35	2,19	2,08	1,35
35:	1131	11	0,97	14800	153	1,03	-	-	-	0,97	1,05	-
59:	2491	70	2,81	11755	336	2,86	805	16	1,99	2,81	2,87	1,99
89:	-	-	-	72347	1028	1,42	7062	67	0,95	-	1,39	0,93
95:	-	-	-	9284	134	1,44	1241	11	0,89	-	1,48	0,89
103:	-	-	-	1371	11	0,80	-	-	-	-	0,87	-
105:	-	-	-	3462	29	0,84	980	4	0,41	-	0,84	0,41
106:	-	-	-	508	7	1,38	-	-	-	-	1,38	-
107:	-	-	-	7435	18	0,24	1270	4	0,31	-	0,26	0,31
108:	-	-	-	181	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
MURCIA	11295	249	2,20	142013	2149	1,51	13062	125	0,96 *	2,20	1,51	0,95 *
15:	15566	366	2,35	25617	277	1,08	-	-	-	2,35	1,07	-
NAVARRA	15566	366	2,35	25617	277	1,08	-	-	-	2,35	1,08	-
7:	24617	919	3,73	48346	463	0,96	4271	20	0,47 *	3,73	1,00	0,47 *
41:	3254	143	4,39	-	-	-	-	-	-	4,39	-	-
48:	3015	42	1,39	-	-	-	-	-	-	1,39	-	-
54:	1849	46	2,49	-	-	-	-	-	-	2,49	-	-
57:	15571	161	1,03	-	-	-	-	-	-	1,03	-	-
58:	2863	55	1,92	20038	292	1,46	2368	14	0,59 *	1,92	1,46	0,59 *
65:	266	8	3,01	1337	11	0,82	-	-	-	3,01	0,82	-
66:	38	0	0,00	8125	239	2,94	624	20	3,21	0,00	2,98	3,21
PAÍS VASCO	51473	1374	2,67	77846	1005	1,29	7263	54	0,74 *	2,67	1,32	0,74 *
101:	-	-	-	3132	31	0,99	670	9	1,34	-	1,02	1,34
ANDORRA	-	-	-	3132	31	0,99	670	9	1,34	-	1,02	1,34
<b>TOTAL ECEMC:</b>	<b>382390</b>	<b>8488</b>	<b>2,22</b>	<b>1345310</b>	<b>20823</b>	<b>1,55</b>	<b>110954</b>	<b>1220</b>	<b>1,10 *</b>	<b>2,22</b>	<b>1,59</b>	<b>1,15 *</b>

(a): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen lves de los hospitales que las envían.

\* : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

\*\* : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un incremento lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

jeto de una IVE. Esto va a dificultar no sólo la investigación sobre potenciales teratógenos, sino la información que se va a ofrecer a la pareja sobre los posibles riesgos de repetición del problema.

Por lo que respecta a la frecuencia concreta registrada en cada uno de los hospitales que colaboran con el ECEMC, y en las Comunidades Autónomas en las que se ubican, citándonos a los datos referidos exclusivamente a los *recién nacidos* (parte izquierda de la tabla), tenemos que considerar que en todo registro de base hospitalaria (como el ECEMC), la información disponible depende del tipo de hospitales que aportan datos al mismo, puesto que esta clase de registros no suele tener cobertura total de los nacimientos ocurridos en un país. Es frecuente que los embarazos en los que concurre alguna circunstancia que pueda complicar la gestación o el parto (la edad materna avanzada, ciertas enfermedades crónicas maternas, determinadas afecciones agudas padecidas por la madre durante el embarazo, el tratamiento materno con algunos medicamentos, las gestaciones múltiples, defectos fetales, etc.), sean derivados a los denominados *servicios o unidades de alto riesgo*. Dichos servicios se encuentran centralizados en determinados hospitales, en los cuales se puede proporcionar una asistencia adecuada a la madre y al recién nacido. Por ello, dado que no todos los hospitales de España colaboran con el ECEMC, desde hace ya más de 8 años, se viene registrando información sobre si el parto fue referido o no desde otro hospital. Se pueden dar las siguientes situaciones:

- 1) Si en una Comunidad Autónoma colaboran con el ECEMC tanto el hospital (u hospitales) al que son referidos los embarazos de riesgo y sus partos (hospital de referencia), como los hospitales de los que proceden los mismos, la frecuencia global observada en esa Autonomía no se verá alterada por el hecho de que se estén derivando partos de unos a otros hospitales, puesto que la mayor frecuencia registrada en los hospitales de referencia se ve compensada por la menor frecuencia observada en el resto de hospitales de la zona.
  - 2) Si en una Autonomía colabora el hospital de referencia y no lo hacen todos los hospitales que están refiriendo partos al primero, la frecuencia de defectos congénitos que se registrará en dicha Comunidad será relativamente alta.
  - 3) Finalmente, si en una circunscripción autonómica no colabora el hospital de referencia y sí lo hacen los hospitales que refieren partos al mismo, se registrará una frecuencia relativamente baja de niños con defectos congénitos en esa Autonomía.
- Una vez comentados los problemas que deben tenerse en cuenta, podemos destacar los siguientes resultados:
- 1) En 11 de las 17 Autonomías se objetiva un **descenso lineal estadísticamente significativo de la prevalencia global de recién nacidos con defectos congénitos**.
  - 2) Además de esas 11 Comunidades, en otras 3 (Aragón, Castilla y León, y la Comunidad Valenciana), la frecuencia también ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo, aunque sin alcanzar significación estadística por el momento.
  - 3) En el año 2002 no fue posible la colaboración con el ECEMC de ningún hospital de la Comunidad Foral de Navarra, pero la tendencia observada hasta el año 1999 era también de descenso.
  - 4) El único incremento lineal estadísticamente significativo de la frecuencia global de niños con defectos congénitos se ha producido en Extremadura. Dicho incremento, que ya se ha puesto de manifiesto en anteriores ediciones del Boletín del ECEMC, no parece ser debido al aumento exclusivo de patologías concretas, según se ha podido comprobar. Podría atribuirse a la considerable mejora en la atención neonatal en esta Autonomía en los últimos tiempos, lo que posibilita la atención en la propia región de los embarazos de riesgo y de los niños que nacen con problemas, sin necesidad de derivarlos a otras zonas con mejores dotaciones asistenciales, como ocurría hasta hace unos años. Por otra parte, sabemos que en la mayoría de los hospitales de Extremadura que colaboran con el ECEMC se está haciendo en los últimos años una rigurosa detección de alteraciones en los niños recién nacidos, realizándose una muy buena recogida de defectos menores, aspectos muy importantes también para llegar a un diagnóstico.
  - 5) En Cantabria se aprecia un leve incremento en la frecuencia neonatal en el último año, que no llega a ser estadísticamente significativo. No se ha observado que dicho incremento se haya producido únicamente a expensas de ciertos defectos y, posiblemente, sea debido a una oscilación muestral. No obstante, aunque el aumento de la frecuencia ha sido muy leve, como la vigilancia es permanente, se podrá determinar mejor si es o no una oscilación transitoria por la muestra.
  - 6) En el Principado de Andorra se aprecia un ligero incremento de la prevalencia neonatal de defectos congénitos en el año 2002 con respecto al periodo previo. Ello es debido a que tras su reincorporación al Estudio en Febrero de 2002, se está llevando a cabo (en el único hospital del Principado que colabora con el ECEMC) una mejor identificación de defectos congénitos en los recién nacidos.

7) Con respecto al **estudio de la tendencia lineal en cada uno de los hospitales que colaboran**, en muchos de ellos es patente el descenso significativo que se detecta en los datos globales, y muchos otros comparten esa tendencia pero sin llegar aún a alcanzar el nivel de significación estadística. Sólo en el hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres, se ha objetivado una tendencia lineal creciente estadísticamente significativa. La explicación es, en parte, la comentada en el punto 4º de este mismo epígrafe, pero también hay que tener en cuenta que la recogida de información que se está realizando en los últimos años es mucho mejor que la que se hizo en el periodo 1980-1985, que además abarcaba una muestra pequeña de recién nacidos.

8) Por lo que se refiere al estudio de la **prevalencia corregida al incluir las IVEs junto a los nacimientos y al contabilizar los partos referidos en los hospitales de los que proceden**, ya hemos señalado que el descenso lineal estadísticamente significativo que se observaba en los datos sobre recién nacidos sigue siendo patente, aunque es algo menos acusado. De hecho, en los centros que envían información más exhaustiva sobre todas las IVEs realizadas (i.e. el Hospital Dr. Trueta, de Girona), como era de esperar la tendencia de descenso observada entre los recién nacidos deja de ser estadísticamente significativa al considerar la prevalencia corregida.

### 3. Prevalencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

En la Tabla 4 se incluye la prevalencia al nacimiento de 33 defectos congénitos seleccionados en base a dos criterios: la frecuencia relativamente elevada que presentan al nacimiento, o la considerable morbi-mortalidad que provocan. Para cada defecto, se detalla la frecuencia registrada en los 3 periodos que se vienen considerando a lo largo de este capítulo.

Algunos de los defectos seleccionados e incluidos en la Tabla 4 son, en realidad, grupos de defectos (es el caso de las cardiopatías y anomalías de los grandes vasos, los angiomas cutáneos, los nevos, las reducciones de extremidades, etc.). Los defectos aparecen en la tabla por orden decreciente de frecuencia, teniendo en cuenta la cifra registrada en el año 2002. Se incluye en la tabla (para cada defecto y en cada uno de los tres periodos estudiados) el número de casos registrados, la prevalencia que ese número representa por cada 10.000 recién nacidos, y los límites de confianza de dicha prevalencia al 95%. Los límites de confianza indican dentro de qué rango puede oscilar la frecuencia poblacional de cada anomalía, dependiendo del tamaño de

la muestra. Cuando se comparan dos frecuencias, si se imbrican sus intervalos de confianza, no se puede considerar que haya diferencias estadísticamente significativas entre ambas. Si, por el contrario, dichos intervalos no se solapan, es posible concluir que dichas frecuencias son significativamente distintas.

Entre los defectos seleccionados, los más frecuentes en el año 2002 fueron los siguientes: *las cardiopatías congénitas (incluyendo las alteraciones de los grandes vasos)* (14,42 casos por cada 10.000 nacimientos en el año 2002), *el hipospadias* (12,98 por 10.000) y *el síndrome de Down* (8,20 por 10.000).

En el estudio de las tendencias, se han observado los siguientes resultados: un descenso significativo para 22 de los 33 defectos seleccionados, un incremento estadísticamente significativo de la frecuencia para 2 de ellos, y para 9 defectos no se aprecia ninguna tendencia significativa:

#### 1) Defectos cuya frecuencia ha disminuido de forma estadísticamente significativa:

Esta disminución se ha observado en los siguientes 22 de los 33 defectos seleccionados: *hipospadias, síndrome de Down, angiomas cutáneos, apéndice preauricular, nevus, polidactilia/polisindactilia postaxial, labio leporino (con o sin paladar hendido), fisura del paladar, micrognatia/retrognatia, defectos por reducción de extremidades, sindactilia, malposiciones severas de los pies (excluyendo pie zambo), anoftalmia/microftalmia, microcefalia, espina bífida, agenesia/hernia diafragmática, onfalocele, encefalocele, genitales ambiguos, anencefalia, defectos de la pared corporal (excluyendo gastrosquisis y onfalocele) y agenesia renal bilateral*. La mayoría de esos descensos son atribuibles al impacto de las IVEs sobre la frecuencia al nacimiento.

#### 2) Defectos cuya prevalencia al nacimiento no ha variado de forma estadísticamente significativa:

No se han observado tendencias significativas para los siguientes 9 defectos congénitos: *pie zambo severo, anotia/microtia, hidrocefalia, atresia/estenosis de ano/recto, atresia/estenosis de esófago, polidactilia/polisindactilia preaxial, resto de formas de polidactilia/polisindactilia (excluyendo pre y postaxial), displasia renal y gastrosquisis*.

#### 3) Defectos cuya frecuencia ha aumentado significativamente a lo largo del tiempo:

Los únicos defectos cuya frecuencia se ha visto incrementada han sido *las cardiopatías/alteraciones de los grandes vasos y la agenesia renal unilateral*. Interpretamos estos incrementos como el resultado de la mejora, diversificación y uso generalizado de las técnicas diagnósticas, tanto pre como postnatales. En este caso, la ultrasonografía permite la detección de alteraciones que

TABLA 4  
PREVALENCIA GLOBAL DE 33 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA,  
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2001 Y 2002

DEFECTO	1980-1985			1986-2001			2002		
	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%
Cardiopatías/Anomalías grandes vasos ** ..	318	8,32	(7,43 - 9,26)	2181	16,21	(15,54 - 16,90)	160	14,42	(12,27 - 16,74)
Hipospadias *	692	18,10	(16,77 - 19,47)	2128	15,82	(15,15 - 16,50)	144	12,98	(10,95 - 15,18)
Síndrome de Down *	565	14,78	(13,58 - 16,02)	1578	11,73	(11,16 - 12,32)	91	8,20	(6,60 - 9,97)
Angiomas cutáneos *	501	13,10	(11,98 - 14,27)	1234	9,17	(8,67 - 9,69)	83	7,48	(5,96 - 9,18)
Apéndice preauricular *	481	12,58	(11,48 - 13,73)	1353	10,06	(9,53 - 10,60)	72	6,49	(5,08 - 8,07)
Nevus *	404	10,57	(9,56 - 11,62)	870	6,47	(6,04 - 6,90)	53	4,78	(3,58 - 6,15)
<b>Polidactilia/Polisindactilia</b>									
postaxial (5º dedo) *	277	7,24	(6,42 - 8,12)	758	5,63	(5,24 - 6,04)	53	4,78	(3,58 - 6,15)
Labio leporino ± fisura paladar *	246	6,43	(5,65 - 7,26)	707	5,26	(4,88 - 5,65)	51	4,60	(3,42 - 5,94)
Fisura del paladar *	199	5,20	(4,51 - 5,95)	587	4,36	(4,02 - 4,72)	46	4,15	(3,03 - 5,43)
Micrognatia o retrognatia *	246	6,43	(5,65 - 7,26)	814	6,05	(5,64 - 6,47)	45	4,06	(2,96 - 5,33)
Reducción de extremidades *	272	7,11	(6,29 - 7,98)	834	6,20	(5,79 - 6,63)	41	3,70	(2,65 - 4,91)
Pie zambo mayor (a)	208	5,44	(4,73 - 6,20)	725	5,39	(5,00 - 5,79)	40	3,61	(2,57 - 4,81)
Sindactilia *	301	7,87	(7,01 - 8,79)	668	4,97	(4,60 - 5,35)	32	2,88	(1,97 - 3,97)
Anotia/Microtia (b)	68	1,78	(1,38 - 2,23)	182	1,35	(1,16 - 1,56)	26	2,34	(1,53 - 3,33)
Hidrocefalia	148	3,87	(3,27 - 4,52)	550	4,09	(3,75 - 4,44)	21	1,89	(1,17 - 2,79)
Atresia/estenosis de ano/recto	97	2,54	(2,06 - 3,07)	289	2,15	(1,91 - 2,40)	20	1,80	(1,10 - 2,78)
Atresia/estenosis de esófago	88	2,30	(1,85 - 2,81)	247	1,84	(1,61 - 2,07)	19	1,71	(1,03 - 2,67)
<b>Polidactilia/Polisindactilia</b>									
preaxial (1º dedo)	90	2,35	(1,89 - 2,86)	376	2,79	(2,52 - 3,08)	17	1,53	(0,89 - 2,45)
Otras malposiciones mayores del pie (a) *	168	4,39	(3,75 - 5,08)	357	2,65	(2,39 - 2,94)	13	1,17	(0,62 - 2,00)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	36	0,94	(0,66 - 1,27)	142	1,06	(0,89 - 1,24)	13	1,17	(0,62 - 2,00)
Agenesia renal unilateral **	22	0,58	(0,36 - 0,84)	139	1,03	(0,87 - 1,21)	13	1,17	(0,62 - 2,00)
Anoftalmia o microftalmia *	94	2,46	(1,99 - 2,98)	232	1,72	(1,51 - 1,95)	12	1,08	(0,56 - 1,89)
Microcefalia *	81	2,12	(1,68 - 2,60)	254	1,89	(1,66 - 2,13)	11	0,99	(0,49 - 1,77)
Espina bifida *	181	4,73	(4,07 - 5,45)	401	2,98	(2,70 - 3,28)	8	0,72	(0,31 - 1,42)
Hernia o agenesia diafragmática *	107	2,80	(2,29 - 3,35)	236	1,75	(1,54 - 1,99)	6	0,54	(0,20 - 1,18)
Onfalocelo *	65	1,70	(1,31 - 2,14)	134	1,00	(0,83 - 1,17)	5	0,45	(0,15 - 1,05)
Displasia renal	34	0,89	(0,62 - 1,21)	132	0,98	(0,82 - 1,16)	5	0,45	(0,15 - 1,05)
Encefalocelo *	49	1,28	(0,95 - 1,67)	73	0,54	(0,43 - 0,67)	4	0,36	(0,10 - 0,92)
Genitales ambiguos *	41	1,07	(0,77 - 1,43)	109	0,81	(0,67 - 0,97)	2	0,18	(0,02 - 0,65)
Gastrosquisis	21	0,55	(0,34 - 0,81)	54	0,40	(0,30 - 0,52)	2	0,18	(0,02 - 0,65)
Anencefalia *	178	4,65	(4,00 - 5,36)	132	0,98	(0,82 - 1,16)	1	0,09	(0,00 - 0,50)
Defecto de la pared corporal (c) *	13	0,34	(0,18 - 0,58)	20	0,15	(0,09 - 0,23)	0	0,00	(0,00 - 0,33)
Agenesia renal bilateral *	22	0,58	(0,36 - 0,84)	59	0,44	(0,33 - 0,56)	0	0,00	(0,00 - 0,33)

LC: Límites de confianza.

(a): Reducible/s pasivamente (mediante maniobras) o irreducible/s.

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

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

\*: Tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

antes pasaban desapercibidas al nacimiento (como ciertas cardiopatías) o incluso durante toda la vida (como la agenesia renal unilateral). La prevalencia neonatal de alteraciones cardiovasculares registrada en el año 2002, es inferior a la observada en el periodo anterior, si bien es muestralmente mayor que la observada en el año 2001 [Rodríguez-Pinilla y cols., 2002]. No obstante, se está poniendo de manifiesto que la frecuencia de estas patologías ya empieza a experimentar un leve descenso entre los neonatos, como consecuencia del diagnóstico prenatal y la subsecuente IVE.

4) **Defectos cuya frecuencia aumentó (de forma estadísticamente no significativa) después de la aprobación de las IVEs:** Además de las cardiopatías y la agenesia renal unilateral, existen varios defectos cuya prevalencia al nacimiento aumentó en el periodo 1986-2001, con respecto a su frecuencia basal, aun sin alcanzar dicho aumento significación estadística. Es el caso de la *hidrocefalia* y la *displasia renal*. Estas alteraciones son otros ejemplos de defectos que antes no se solían diagnosticar a no ser que tuvieran alguna manifestación clínica.

#### 4. Análisis Secular de la Prevalencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

En el análisis secular de la prevalencia al nacimiento de las anomalías del desarrollo, se trata de observar cómo es la distribución de sus frecuencias a lo largo del tiempo, con el fin de detectar incrementos o descensos inusuales de la misma con objeto de intentar identificar los posibles agentes determinantes de dicha distribución. Así, si en un medio se introdujera un factor capaz de alterar el desarrollo prenatal, dando lugar a anomalías en el feto, la frecuencia de tales alteraciones se vería incrementada. Del mismo modo, si en un momento dado la frecuencia descendiera, una vez excluidas las razones metodológicas, habría que considerar que ese descenso podría ser consecuencia de la introducción de factores o agentes preventivos, que interesa identificar para que se puedan establecer medidas oportunas.

De los 33 defectos analizados en el punto anterior, hemos seleccionado 16, que son los que habitualmente se someten a vigilancia en los registros de defectos congénitos de otros países, y que son: *anencefalia*, *espina bífida*, *encefalocele*, *hidrocefalia*, *anoftalmia/microftalmia*, *anotia/microtia*, *fisura del paladar*, *labio leporino (con o sin paladar hendido)*, *atresia/estenosis de esófago*, *hernia diafragmática*, *atresia/estenosis de ano/recto*, *hipospadias*, *onfalocele*, *gastrosquisis*, *defectos por reducción de extremidades y síndrome de Down*. Para cada uno de estos defectos se ha representado en la serie de **GRAFICAS 1** la distribución por años de su frecuencia al nacimiento. En las Gráficas-1 están representadas, para cada defecto y de forma independiente, la distribución del *total de casos*, la de los casos *aislados* y la de los *polimalformados* (no sindrómicos). Para el síndrome de Down se ha representado la distribución anual del total de casos junto a los que fueron hijos de madres mayores de 34 años por una parte, y menores de 35 por otra. En todas las gráficas figuran: en el eje de abscisas (eje horizontal) los distintos años del estudio a partir del periodo basal (1980-1985), incluido como un solo punto en dicho eje, y en el eje de ordenadas (eje vertical) la escala de frecuencia expresada en tanto por cada 10.000 recién nacidos. A partir de 1985, los descensos registrados para aquellos defectos que son detectables prenatalmente, se considera que son esencialmente debidos, al menos en parte, a la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que se diagnosticaron esos defectos.

La distribución secular de la frecuencia de los defectos seleccionados se ha estudiado mediante un análisis de regresión lineal. Cuando el resultado era estadísticamente significativo, se especifica el valor de la chi-cuadrado, el valor

de **p**, y el de la pendiente ("**b**") de la recta a la cual se ajusta la distribución que, si es positivo indica que existe una tendencia creciente en el tiempo, y si es negativo indica que la frecuencia tiende a disminuir a lo largo de los años. La magnitud del valor absoluto de **b** nos informa sobre la verticalidad del descenso o del incremento de la frecuencia. Al pie de cada gráfica se han detallado los resultados de dicho análisis y en todas las gráficas, independientemente de que exista, o no, una tendencia significativa, figura el valor de (**b**) de la pendiente de la recta a la cual se ajusta la distribución del total de casos.

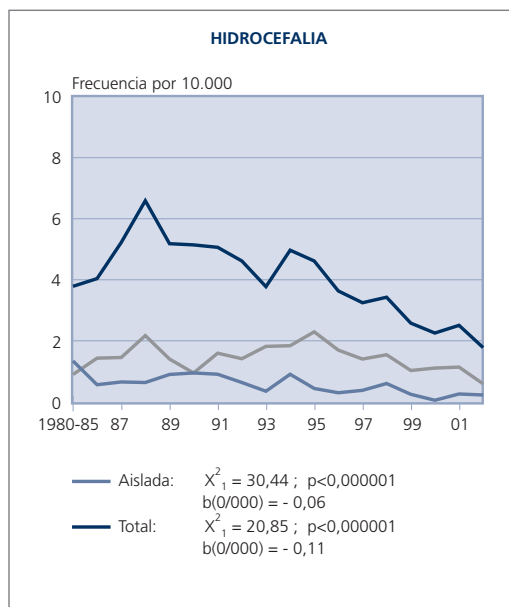
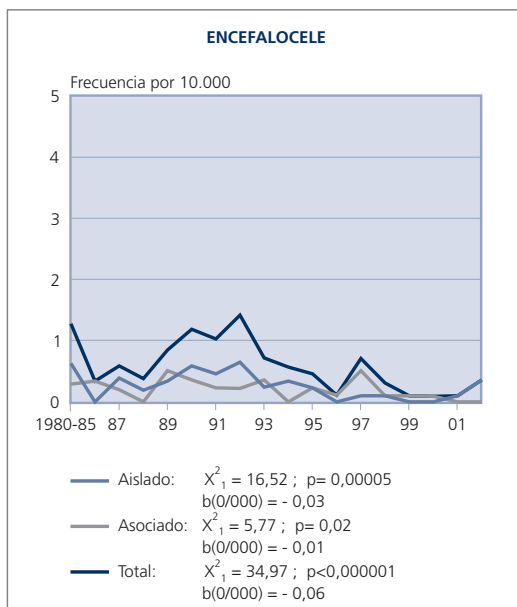
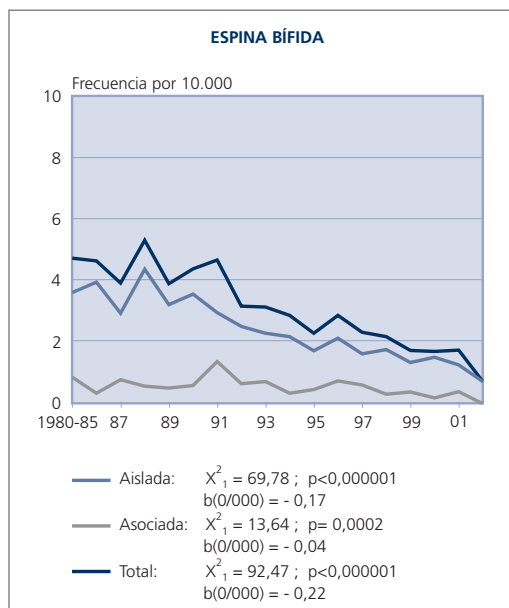
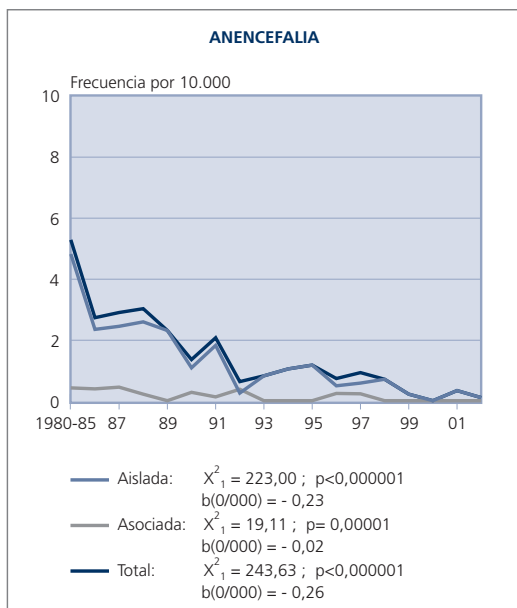
Si centramos nuestra atención en el valor de **b**, se deduce que la distribución secular del total de casos ha disminuido a lo largo del periodo analizado para todos los defectos estudiados, que llegan a alcanzar nivel de significación estadística para 12 de los 16 defectos: *anencefalia*, *espina bífida*, *encefalocele*, *hidrocefalia*, *anoftalmia/microftalmia*, *fisura del paladar*, *labio leporino (con o sin paladar hendido)*, *hernia diafragmática*, *hipospadias*, *onfalocele*, *defectos por reducción de extremidades y síndrome de Down*. Si observamos más detalladamente los valores de **b**, la conclusión es que el defecto cuya frecuencia al nacimiento ha experimentado un descenso más acusado (el valor absoluto de **b** es el más elevado), es el **síndrome de Down**, con una disminución media anual, para el total de casos, de prácticamente 4 niños con el síndrome por cada 100.000 nacimientos (0,39 por 10.000). Sin embargo, esa tendencia es casi exclusivamente debida a la reducción del número de casos cuyas madres son mayores de 34 años, en las que el descenso se cuantifica en casi 35 casos por cada 100.000 nacimientos. Se objetiva también un leve pero significativo descenso (1 por 100.000) en los hijos de madres jóvenes (con menos de 35 años), que muy probablemente es consecuencia del diagnóstico prenatal del tamaño de pliegue nucal y de los resultados del cribado bioquímico materno. Con respecto al **hipospadias**, su distribución secular es muy peculiar, ya que se mantuvo en un nivel próximo a su frecuencia basal hasta el año 1995, pero a partir de dicho año, experimentó un descenso brusco y nuevamente se ha situado en un nivel en el que parece haberse estabilizado, sin que por el momento se haya podido encontrar una causa para tales variaciones, aunque se han descartado problemas de tipo metodológico.

#### 5. Análisis Tiempo-Espacial de la Prevalencia al Nacimiento de los Defectos Congénitos Seleccionados

En las Tablas 5 a 10 se muestran las cifras de prevalencia de 18 defectos congénitos seleccionados (con los criterios ya mencionados), registradas en cada Comunidad Autó-

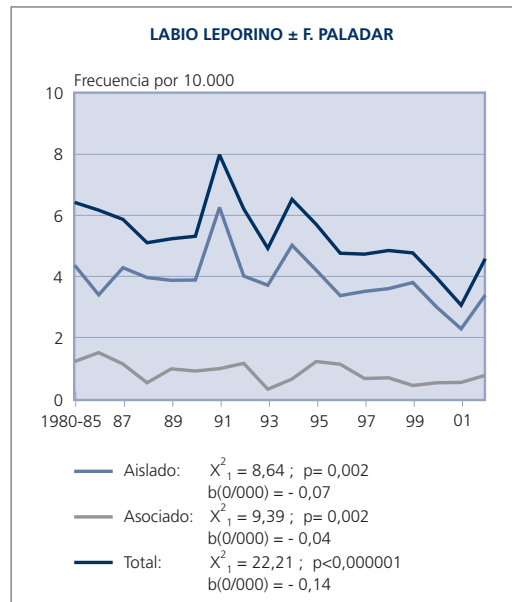
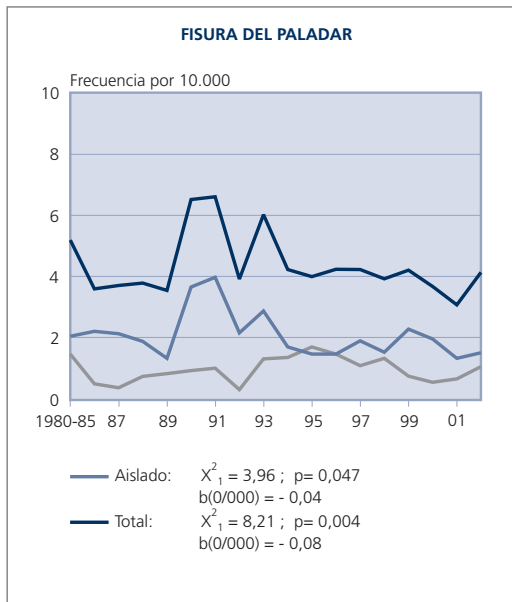
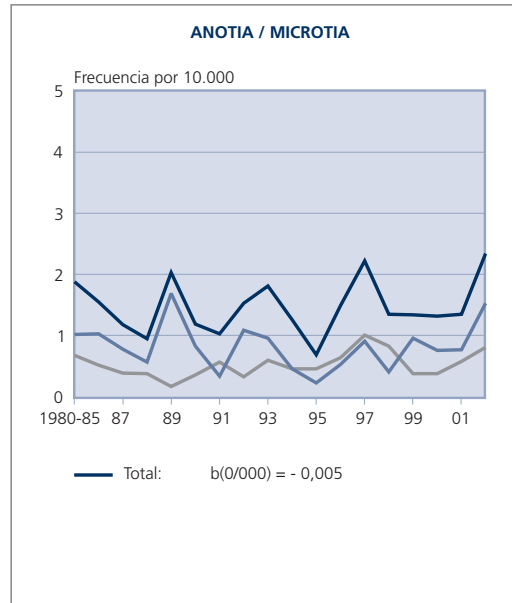
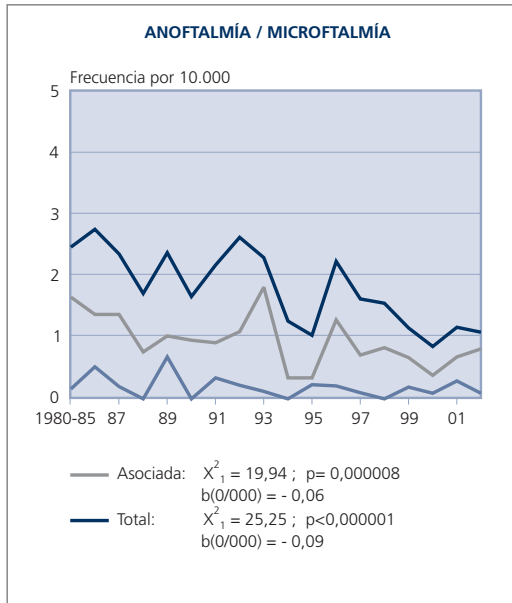
**GRÁFICAS 1**  
**ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS**  
**CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

— Aislados  
 — Asociados  
 — Total



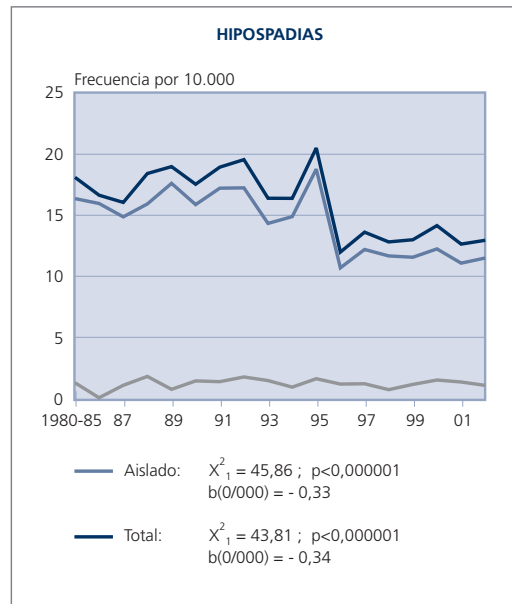
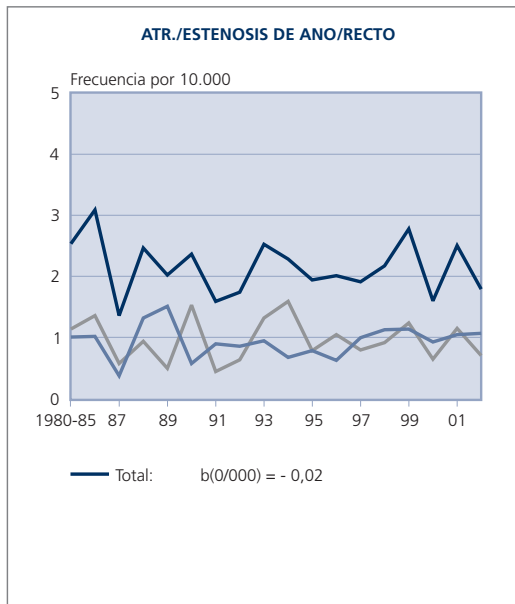
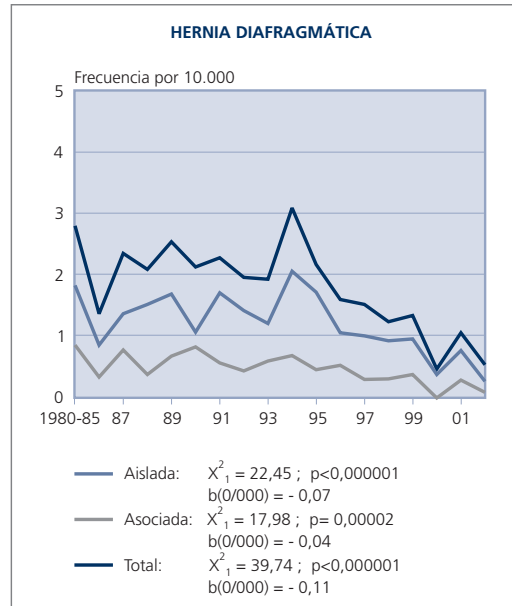
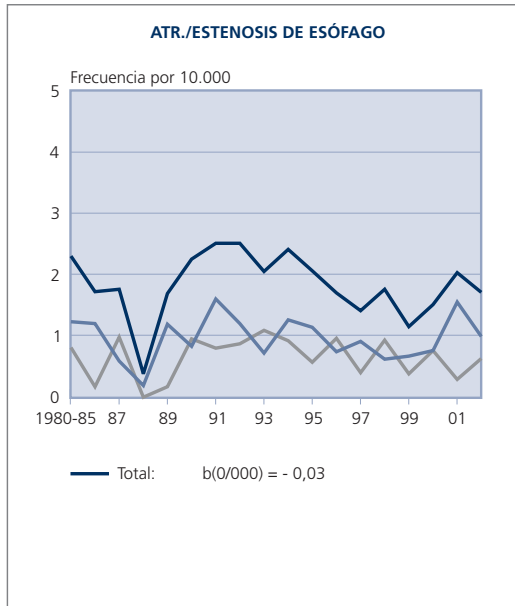
GRÁFICAS 1 (continuación)  
**ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

— Aislados  
 — Asociados  
 — Total



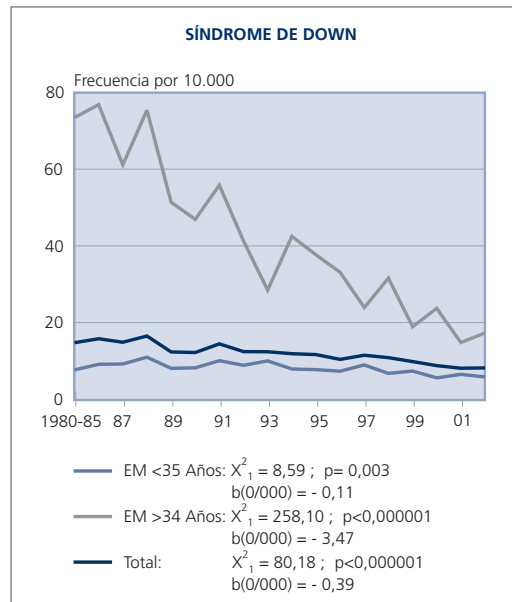
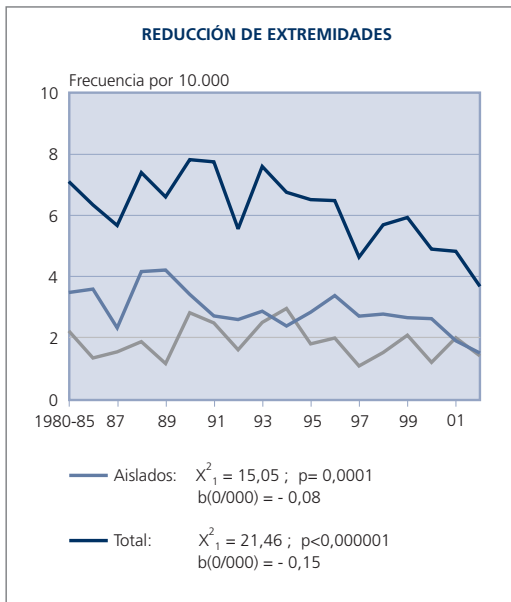
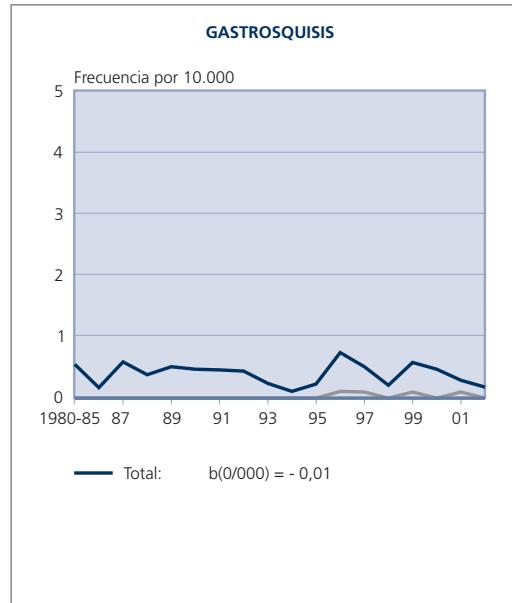
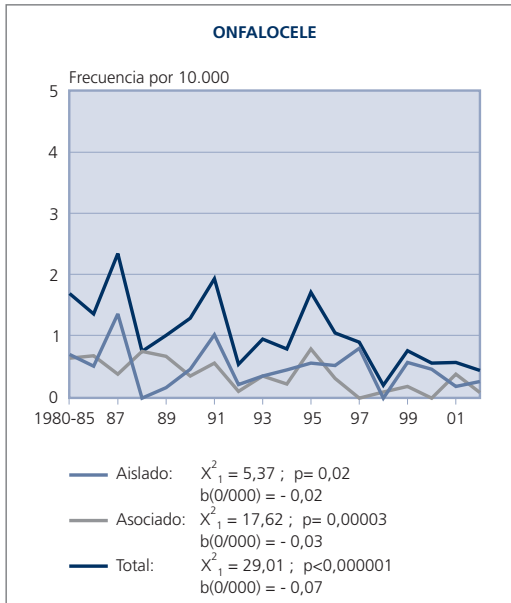
GRÁFICAS 1 (continuación)  
**ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

— Aislados  
 — Asociados  
 — Total



GRÁFICAS 1 (continuación)  
**ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

— Aislados  
 — Asociados  
 — Total



EM: Edad Materna

noma y en los 3 periodos de tiempo que venimos analizando a lo largo de este capítulo. De este modo, obtenemos una distribución témporo-espacial de dicha prevalencia. En cada una de las 6 tablas figuran los datos correspondientes a 3 de los defectos. Para su estudio se ha aplicado en primer lugar el test de homogeneidad geográfica en cada periodo (análisis o comparación vertical de los datos), cuyos resultados se indican en la parte inferior de las tablas para cada defecto en cada periodo (chi-cuadrado con k-1 grados de libertad). Cuando el test es significativo se indica con un signo "+" en la base de la tabla, y significa que la distribución geográfica de la frecuencia en el periodo estudiado es heterogénea, por lo que existen diferencias entre las frecuencias registradas en las distintas Comunidades.

En cuanto a la distribución de las frecuencias a lo largo de los tres periodos de tiempo dentro de cada Autonomía, se ha analizado la tendencia lineal. A la derecha de la prevalencia registrada en el año 2002, se han marcado con un asterisco las Comunidades en las que la prevalencia ha descendido de forma lineal y estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, y con 2 asteriscos las Autonomías en las que la tendencia ha sido de incremento estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

Como se puede apreciar en las Tablas 5 a 10, la prevalencia global de 13 de los 18 defectos ha **disminuido de forma estadísticamente significativa** (*anencefalia, espina bífida, encefalocele, anoftalmia/microftalmía, fisura palatina, labio leporino, hernia diafragmática, agenesia renal bilateral, onfalocele, otros defectos de la pared corporal -excluyendo gastroquisis-, defectos por reducción de extremidades, síndrome de Down e hipospadias*). Entre los defectos seleccionados no se ha encontrado ninguno cuya prevalencia global haya sufrido un **incremento secular estadísticamente significativo**. Si comparamos los resultados de las Tablas 5 a 10 con los datos que representábamos en la serie de Gráficas-1, podemos observar que en el caso de la hidrocefalia, este tipo de análisis ha resultado ser menos sensible que el análisis secular año a año a la hora de detectar tendencias que no son muy acusadas, puesto que al aplicar el test de tendencia lineal a los datos distribuidos año a año (Gráficas-1) se observaba un descenso significativo, que queda en cierto modo "enmascarado" al agrupar los datos en sólo 3 periodos (Tabla 6). En cuanto a los datos concretos de las diversas Comunidades, podemos destacar varios aspectos:

- 1) El número de CC.AA. que muestran un descenso significativo de la frecuencia de ciertos defectos es cada vez mayor. Así, por lo que respecta a la frecuencia de **espina bífida** (Tabla 5), ya es significativo el descenso en 7 de las Comunidades; la de **hernia diafragmática**, ha descendido significativamente en 4 Autono-

mías (Tabla 7); la de los **defectos por reducción de extremidades** muestra un descenso significativo en 5 Comunidades (Tabla 10), y el **síndrome de Down** en 7 circunscripciones autonómicas (Tabla 10).

- 2) El incremento significativo de la prevalencia de **anotia/microtia** en la Comunidad Valenciana (Tabla 6) es atribuible al nacimiento de 7 casos en el año 2002, que aparentemente no compartían ninguna característica. No obstante, la frecuencia registrada en 2002 en dicha Comunidad, no difiere significativamente de la observada para el total del ECEMC y no es posible descartar que se trate de una simple oscilación muestral, que se identificaría en el siguiente análisis de vigilancia.
- 3) En relación con el aumento significativo en la prevalencia neonatal de **fisura palatina** registrado en el Principado de Andorra (Tabla 7), puede estar motivado porque el periodo anterior en el cual se dispone de datos de esta zona tiene un tamaño muestral muy pequeño, por lo que las variaciones con respecto a esos datos no son muy valorables. Además, el incremento se basa en el nacimiento de un solo caso en el año 2002, que además tenía una hermana anterior con úvula bífida (que se considera como una expresión menor del defecto), lo cual podría ser indicativo de un componente genético.
- 4) Por lo que respecta al incremento de la prevalencia de **atresia/estenosis de esófago** detectado en Cantabria (Tabla 8), es atribuible al nacimiento de 2 casos en el año 2002 en dicha Comunidad, pero al revisar detalladamente sus historias no se ha encontrado ninguna característica común o llamativa que pudiera considerarse relacionada con la aparición del defecto, por lo que podría ser una oscilación muestral.
- 5) La prevalencia de **gastroquisis** registrada en Cantabria en el año 2002 experimentó un incremento significativo con respecto al periodo previo (en el ECEMC se dispone de datos de esta Comunidad desde 1989) (Tabla 9), pero dicho incremento es atribuible al nacimiento de un solo caso en el año 2002, hijo de una mujer de 19 años, siendo conocida la relación de este defecto con las edades maternas muy jóvenes.

Para poder hacer el análisis combinado de la frecuencia registrada en el tiempo (en este caso por años) y en el espacio (por Comunidades Autónomas), hemos elegido 6 de los defectos congénitos más frecuentes, que son: *anencefalia, espina bífida, fisura del paladar, labio leporino (con o sin fisura palatina), reducciones de extremidades y síndrome de Down*.

En la serie de **GRAFICAS-2** se incluyen, en cada página, las gráficas correspondientes a una Autonomía, habiendo

representado en ellas la distribución secular de la frecuencia registrada para los 6 defectos en dicha Comunidad Autónoma. No hemos representado los datos del Principado de Andorra, dado que su colaboración se inició hace pocos años, ésta ha sido intermitente y el volumen de nacimientos es relativamente bajo, por lo que los datos para elaborar la distribución secular son muy dispersos. En todas las distribuciones se ha aplicado el test de tendencia lineal para tratar de averiguar si la prevalencia al nacimiento ha aumentado o disminuido de forma lineal estadísticamente significativa, y éstos son los resultados más importantes del análisis:

- 1) Con respecto a la **anencefalia**, su prevalencia al nacimiento ha experimentado una tendencia generalizada de descenso (valor de **b** negativo) que afecta a todas las Comunidades Autónomas. En 3 Comunidades no se ha registrado caso alguno a lo largo de todo el periodo: las Islas Baleares, con datos exclusivamente de Mahón y Manacor, Canarias y Cantabria. Excepto en Aragón y Extremadura, en las que el descenso observado no es estadísticamente significativo, en el resto de las Autonomías que han registrado casos, la tendencia decreciente es significativa.
- 2) En relación con la **espina bífida**, su prevalencia está disminuyendo en todas las Comunidades a lo largo del

tiempo (véase el valor negativo de **b**). Esa tendencia de descenso es, además, estadísticamente significativa en 12 de las 17 circunscripciones autonómicas. Las 5 Autonomías que aún no alcanzan valores de significación son: Andalucía, Aragón, el Principado de Asturias, Canarias y Extremadura.

- 3) En cuanto a la **fisura del paladar**, hay 12 Autonomías en las que se aprecia un descenso secular (Andalucía, Islas Baleares, Castilla-La Mancha, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Galicia, La Rioja, Comunidad de Madrid, Región de Murcia, Comunidad Foral de Navarra y País Vasco). Sin embargo, éste es ya significativo sólo en La Rioja, Región de Murcia y País Vasco. Por el contrario, en el Principado de Asturias lo que se objetiva es un incremento secular estadísticamente significativo, debido tanto al aumento de la frecuencia de las formas más graves del defecto como de las formas menores del mismo. No se ha observado ningún factor común que pudiera considerarse responsable de la aparición del defecto. Es muy posible que este incremento se deba a problemas de recogida de datos en el periodo anterior y al pequeño tamaño de la muestra de ese periodo. Por otra parte, al estudiar los datos agrupados en 3 periodos (Tabla 7), el incremento no es significativo. Ade-

TABLA 5  
PREVALENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Anencefalia			Espina bífida			Encefalocele		
	1980-1985	1986-2001	2002	1980-1985	1986-2001	2002	1980-1985	1986-2001	2002
Andalucía .....	4,54	1,04	0,00*	3,78	3,12	2,35	1,01	0,52	0,00
Aragón .....	-	1,04	0,00	-	3,64	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias .....	3,89	0,34	0,00*	1,94	1,37	0,00	1,94	0,00	0,00*
Islas Baleares (a) .....	0,00	0,00	0,00	13,42	2,33	0,00*	0,00	0,00	0,00
Canarias .....	0,00	0,00	0,00	3,21	2,81	0,00	6,43	0,43	0,00*
Cantabria.....	-	0,00	0,00	-	2,49	0,00	-	0,28	0,00
Castilla-La Mancha.....	5,08	1,36	0,00*	4,14	3,06	0,93	1,32	0,51	1,86
Castilla y León .....	4,36	1,61	0,00*	4,76	3,22	0,00*	1,39	0,59	0,00
Cataluña .....	5,61	0,51	0,00*	5,89	2,57	0,00*	1,68	0,29	0,00*
Comunidad Valenciana .....	3,54	0,77	0,00*	2,53	2,05	0,81	0,51	0,64	0,00
Extremadura .....	1,89	1,33	0,00	2,84	1,48	1,73	0,95	0,15	1,73
Galicia .....	4,28	1,24	0,00*	5,99	3,85	0,00*	1,71	0,50	0,00*
La Rioja .....	6,28	0,41	0,00*	5,49	0,82	0,00*	0,78	0,41	0,00
Comunidad de Madrid .....	4,81	1,15	0,00*	3,21	2,87	0,63	1,60	0,82	0,63
Región de Murcia .....	7,08	1,27	0,77*	8,85	4,51	0,77*	1,77	0,99	0,00
Comunidad Foral de Navarra .....	3,85	0,39	- *	7,07	1,56	- *	0,64	1,17	-
País Vasco .....	5,05	0,51	0,00*	4,27	3,73	1,38	0,78	0,51	0,00
Andorra.....	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
<b>Total:</b> .....	<b>4,65</b>	<b>0,98</b>	<b>0,09*</b>	<b>4,73</b>	<b>2,98</b>	<b>0,72*</b>	<b>1,28</b>	<b>0,54</b>	<b>0,36*</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	8,53	27,66	7,49	18,58	32,93	7,15	11,50	16,43	12,85
p<0,05: .....	—	+	—	+	+	—	—	—	—

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.

Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

## VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA EN LOS ÚLTIMOS 23 AÑOS (PERIODO 1980-2001)

TABLA 6

## PREVALENCIA POR 10.000 R.N.POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Hidrocefalia			Anoftalmía o Microftalmía			Anotia/Microtia (a)		
	1980-1985	1986-2001	2002	1980-1985	1986-2001	2002	1980-1985	1986-2001	2002
Andalucía .....	4,28	3,83	0,00	2,52	1,04	1,17*	1,51	1,23	2,35
Aragón .....	-	5,71	0,00	-	1,04	0,00	-	1,56	6,67
Principado de Asturias .....	3,89	5,15	0,00	1,94	1,37	0,00	0,00	1,03	0,00
Islas Baleares (b) .....	4,47	3,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,33	0,00
Canarias .....	3,21	5,18	0,00	6,43	2,16	0,00	0,00	1,30	0,00
Cantabria.....	-	3,59	0,00	-	0,55	0,00	-	1,38	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,64	4,42	3,72	2,82	1,98	0,93	1,69	1,64	0,93
Castilla y León .....	3,57	5,00	1,51	4,17	2,88	0,00	2,38	1,44	4,54
Cataluña .....	4,21	4,10	2,86	0,84	0,95	1,91	2,24	0,95	2,86
Comunidad Valenciana .....	3,04	3,33	0,00	3,54	2,05	0,81	1,01	0,64	5,64**
Extremadura .....	3,78	3,55	1,73	5,67	1,78	0,00*	1,89	1,33	1,73
Galicia .....	4,50	2,86	0,00*	1,28	1,62	1,98	1,50	1,24	0,00
La Rioja .....	3,92	1,23	0,00	0,78	0,00	0,00	0,78	1,64	0,00
Comunidad de Madrid .....	4,81	4,67	3,15	4,01	2,38	1,89	1,60	0,90	3,15
Región de Murcia .....	2,66	4,01	2,30	0,00	2,25	2,30	2,66	1,76	2,30
Comunidad Foral de Navarra .....	3,85	3,12	-	3,21	0,78	-	2,57	1,56	-
País Vasco .....	4,47	4,11	5,51	1,36	1,54	0,00	1,94	2,06	0,00
Andorra .....	-	6,39	0,00	-	0,00	0,00	-	3,19	0,00
<b>Total: .....</b>	<b>3,87</b>	<b>4,09</b>	<b>1,89</b>	<b>2,46</b>	<b>1,72</b>	<b>1,08*</b>	<b>1,78</b>	<b>1,35</b>	<b>2,34</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	4,85	18,28	16,70	30,25	36,42	7,66	6,24	14,30	15,98
p<0,05: .....	—	—	—	+	+	—	—	—	—

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

(b): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.

Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

TABLA 7

## PREVALENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Fisura paladar			Labio leporino ± fisura paladar			Hernia diafragmática		
	1980-1985	1986-2001	2002	1980-1985	1986-2001	2002	1980-1985	1986-2001	2002
Andalucía .....	3,78	4,87	4,69	8,06	3,83	7,04*	2,52	1,36	0,00*
Aragón .....	-	4,68	6,67	-	5,19	0,00	-	1,56	0,00
Principado de Asturias .....	1,94	5,50	13,76	5,83	6,18	0,00	9,72	1,72	0,00*
Islas Baleares(a) .....	0,00	12,84	0,00	4,47	4,67	0,00	0,00	0,00	0,00
Canarias .....	3,21	4,10	8,34	9,64	5,18	0,00	3,21	1,51	0,00
Cantabria.....	-	3,87	5,44	-	6,63	5,44	-	0,83	0,00
Castilla-La Mancha.....	7,16	4,82	5,57	4,52	5,95	5,57	2,82	1,53	0,93*
Castilla y León .....	3,77	4,24	1,51	7,94	5,59	3,03*	3,77	2,37	6,06
Cataluña .....	3,93	5,13	6,67	8,14	5,72	2,86*	1,96	2,20	0,00
Comunidad Valenciana .....	4,05	3,46	3,22	3,54	4,10	6,45	2,02	1,67	0,00
Extremadura .....	6,62	5,78	6,91	5,67	5,92	5,18	3,78	1,78	0,00
Galicia .....	6,64	3,85	3,97*	5,14	5,22	1,98	1,93	1,74	1,98
La Rioja .....	7,06	2,46	0,00*	5,49	4,09	0,00	3,92	1,64	0,00
Comunidad de Madrid .....	4,41	3,03	3,15	7,22	5,16	5,67	2,01	0,98	0,00*
Región de Murcia .....	5,31	4,15	3,06	7,97	6,06	7,66	2,66	2,68	0,00
Comunidad Foral de Navarra .....	3,21	2,34	-	7,07	2,73	- *	5,78	2,34	-
País Vasco .....	6,61	4,24	0,00*	6,22	5,01	1,38	2,14	1,67	0,00
Andorra .....	-	0,00	14,93**	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
<b>Total: .....</b>	<b>5,20</b>	<b>4,36</b>	<b>4,15*</b>	<b>6,43</b>	<b>5,26</b>	<b>4,60*</b>	<b>2,80</b>	<b>1,75</b>	<b>0,54*</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	18,04	34,89	17,18	13,55	20,00	14,12	21,11	21,57	44,21
p<0,05: .....	—	+	—	—	—	—	—	—	+

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.

Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA EN LOS ÚLTIMOS 23 AÑOS (PERIODO 1980-2001)

TABLA 8

## PREVALENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Atresia/estenosis de esófago			Atresia/estenosis de ano/recto			Agenesia renal bilateral		
	1980-1985	1986-2001	2002	1980-1985	1986-2001	2002	1980-1985	1986-2001	2002
Andalucía .....	3,78	1,82	1,17*	2,77	2,01	1,17	0,00	0,32	0,00
Aragón .....	-	2,08	0,00	-	1,04	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias .....	1,94	2,75	0,00	7,77	1,37	6,88	1,94	0,69	0,00
Islas Baleares (a) .....	4,47	2,33	5,92	8,95	3,50	0,00	0,00	0,00	0,00
Canarias .....	12,85	2,81	5,56	0,00	1,51	0,00	0,00	0,22	0,00
Cantabria.....	-	1,11	5,44**	-	0,83	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	1,88	2,21	1,86	3,01	2,10	3,72	0,19	0,45	0,00
Castilla y León .....	2,58	1,69	6,06	2,38	2,46	3,03	0,99	0,93	0,00
Cataluña .....	2,81	1,10	2,86	2,81	2,20	0,95	1,12	0,44	0,00
Comunidad Valenciana .....	1,52	0,90	0,81	1,01	1,54	0,81	0,51	0,26	0,00
Extremadura .....	0,95	2,67	0,00	1,89	3,55	3,46	0,95	0,59	0,00
Galicia .....	1,28	1,86	1,98	2,78	3,23	0,00	0,43	0,25	0,00
La Rioja .....	0,78	1,23	0,00	7,06	0,82	0,00*	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid .....	2,81	1,47	1,26	0,40	1,64	1,26	0,00	0,25	0,00
Región de Murcia .....	0,89	2,39	0,00	2,66	2,39	3,06	0,89	0,77	0,00
Comunidad Foral de Navarra .....	4,50	1,56	-	2,57	2,34	-	0,64	0,78	-
País Vasco .....	1,55	1,80	0,00	1,55	2,44	2,75	0,78	0,26	0,00
Andorra.....	-	3,19	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
<b>Total: .....</b>	<b>2,30</b>	<b>1,84</b>	<b>1,71</b>	<b>2,54</b>	<b>2,15</b>	<b>1,80</b>	<b>0,58</b>	<b>0,44</b>	<b>0,00*</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	30,81	20,93	22,43	29,52	24,02	12,13	11,56	19,54	-
p<0,05: .....	+	-	-	+	-	-	-	-	-

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.

Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

TABLA 9

## PREVALENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Onfalocele			Gastrosquisis			Defecto de pared corporal (b)		
	1980-1985	1986-2001	2002	1980-1985	1986-2001	2002	1980-1985	1986-2001	2002
Andalucía .....	0,50	1,10	0,00	1,26	0,39	0,00*	0,50	0,00	0,00*
Aragón .....	-	1,56	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias .....	0,00	0,69	0,00	1,94	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Islas Baleares (a) .....	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,47	0,00	0,00
Canarias .....	0,00	0,43	0,00	0,00	1,51	0,00	0,00	0,00	0,00
Cantabria.....	-	0,55	2,72	-	0,28	2,72**	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,45	1,02	0,00*	0,38	0,23	0,00	0,19	0,17	0,00
Castilla y León .....	2,58	1,27	1,51	0,40	0,25	0,00	0,40	0,25	0,00
Cataluña .....	0,28	0,73	0,00	0,56	0,15	0,00	0,00	0,22	0,00
Comunidad Valenciana .....	0,00	0,90	0,00	0,51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Extremadura .....	1,89	1,93	3,46	0,00	0,74	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia .....	1,93	1,24	0,00	0,64	0,87	0,00	0,21	0,37	0,00
La Rioja .....	3,14	0,41	0,00*	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid .....	1,20	0,90	0,63	0,00	0,25	0,00	0,00	0,25	0,00
Región de Murcia .....	2,66	1,06	0,00*	0,00	0,77	0,00	0,00	0,35	0,00
Comunidad Foral de Navarra .....	1,28	1,17	-	1,28	0,00	-	0,64	0,00	-
País Vasco .....	2,53	0,64	0,00*	0,58	0,64	1,38	0,78	0,00	0,00*
Andorra.....	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
<b>Total: .....</b>	<b>1,70</b>	<b>1,00</b>	<b>0,45*</b>	<b>0,55</b>	<b>0,40</b>	<b>0,18</b>	<b>0,34</b>	<b>0,15</b>	<b>0,00*</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	21,66	14,77	21,14	11,16	39,24	20,74	19,99	17,32	-
p<0,05: .....	-	-	-	-	+	-	-	-	-

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.

(b): Tradicionalmente denominado "celosomia/pleurosomia".

Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

TABLA 10  
PREVALENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Reducción extremidades			Síndrome de Down			Hipospadias		
	1980-1985	1986-2001	2002	1980-1985	1986-2001	2002	1980-1985	1986-2001	2002
Andalucía .....	6,80	5,13	1,17*	15,37	14,55	15,25	12,35	14,10	10,56
Aragón .....	-	5,19	0,00	-	10,91	0,00	-	9,35	6,67
Principado de Asturias .....	5,83	7,56	6,88	23,32	9,62	13,76*	33,04	17,52	13,76*
Islas Baleares (a) .....	8,95	1,17	0,00*	4,47	18,67	5,92	22,37	26,84	17,76
Canarias .....	12,85	6,05	2,78	12,85	6,70	13,91	16,07	11,02	0,00*
Cantabria.....	-	4,98	2,72	-	10,50	13,61	-	28,20	24,50
Castilla-La Mancha.....	7,34	7,48	5,57	15,63	13,33	5,57*	19,02	16,56	25,08
Castilla y León .....	5,95	8,47	4,54	14,68	12,79	9,09	11,51	15,59	13,63
Cataluña .....	8,14	5,94	2,86*	16,55	8,65	9,53*	22,44	19,42	13,34
Comunidad Valenciana .....	5,57	3,97	4,03	10,63	9,48	4,83	19,23	14,09	11,28*
Extremadura .....	0,95	7,55	3,46	15,13	11,11	3,46*	17,02	22,21	19,00
Galicia .....	8,13	4,35	1,98*	12,63	8,57	5,95*	20,12	13,42	7,94*
La Rioja .....	11,77	2,87	0,00*	12,55	7,78	15,66	24,32	19,24	7,83
Comunidad de Madrid .....	5,22	5,98	4,41	16,45	14,42	10,08	15,65	9,75	15,12
Región de Murcia .....	7,97	6,41	3,83	22,13	12,46	7,66*	16,82	19,72	9,95
Comunidad Foral de Navarra .....	8,99	7,81	-	14,78	16,79	-	28,91	14,05	- *
País Vasco .....	7,19	6,81	6,88	13,60	10,66	2,75*	18,07	9,25	1,38*
Andorra .....	-	6,39	0,00	-	0,00	0,00	-	9,58	14,93
<b>Total .....</b>	<b>7,11</b>	<b>6,20</b>	<b>3,70*</b>	<b>14,78</b>	<b>11,73</b>	<b>8,20*</b>	<b>18,10</b>	<b>15,82</b>	<b>12,98*</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	16,30	41,90	8,44	14,66	73,60	20,25	45,02	157,22	34,24
p<0,05: .....	—	+	—	—	+	—	+	+	+

\* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.

Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

más, las cifras de frecuencia registradas en tales periodos en Asturias no difieren significativamente de las que se observan para el total del ECEMC, donde estamos asistiendo a un descenso secular estadísticamente significativo.

- 4) La frecuencia neonatal de **labio leporino** está disminuyendo en todas las circunscripciones autonómicas salvo en el Principado de Asturias y en Castilla-La Mancha. El descenso es significativo en Castilla y León, Cataluña, Comunidad de Madrid, Región de Murcia y Comunidad Foral de Navarra. En esta última Comunidad, es posible que el descenso sea debido a los problemas que ha habido para su colaboración por motivos logísticos, durante los últimos años, en el único hospital de Navarra que ha colaborado con el ECEMC.
- 5) Por lo que respecta a los defectos por **reducción de extremidades**, su prevalencia al nacimiento está disminuyendo de forma significativa a lo largo del tiempo en el Principado de Asturias, Galicia, La Rioja y Región de Murcia y, aunque sin alcanzar el nivel de significación estadística, en otras 9 Autonomías. Sin embargo, no se aprecia descenso en Cantabria, Castilla y León, Extremadura y la Comunidad de Madrid.

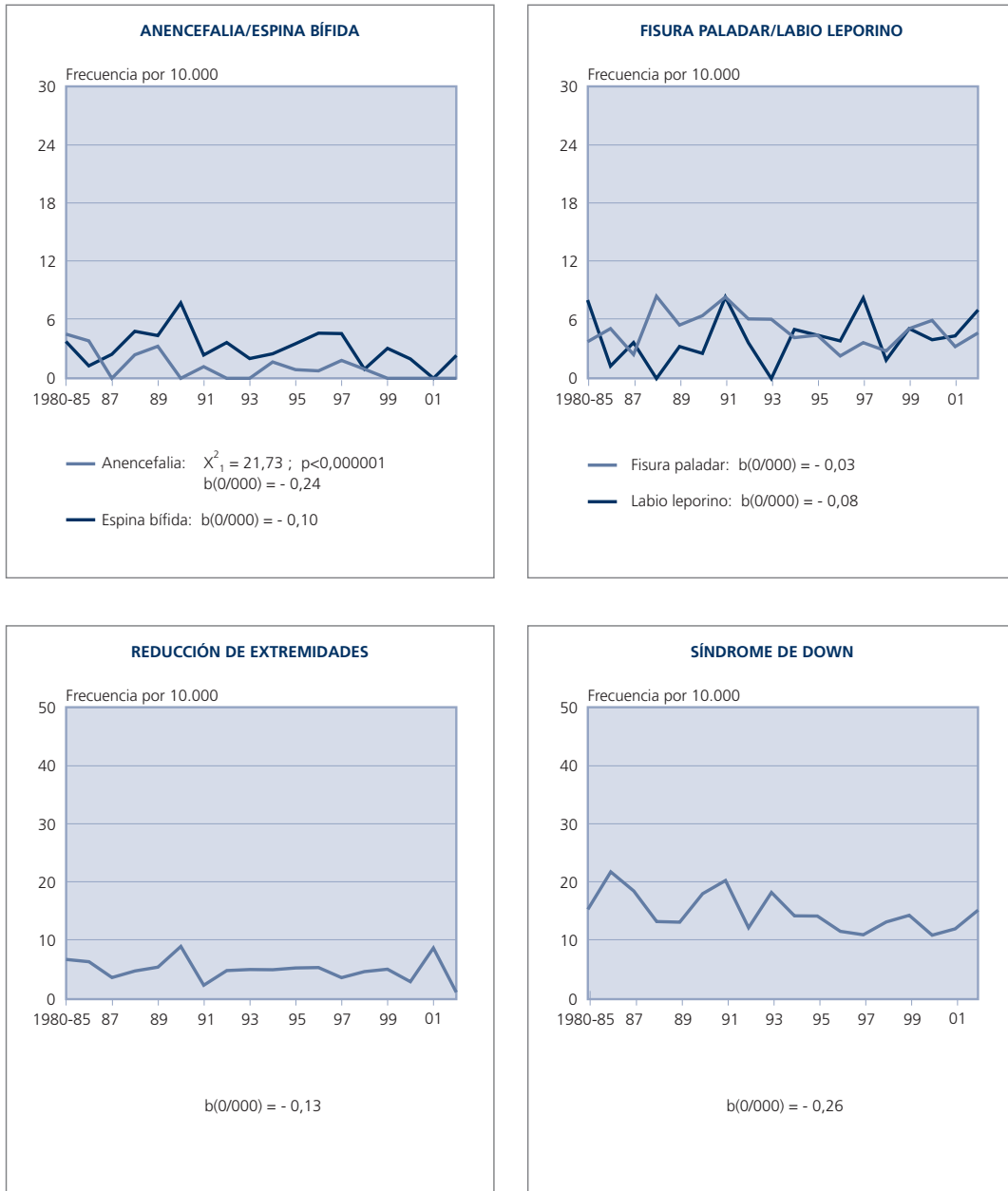
- 6) Finalmente la frecuencia al nacimiento del **síndrome de Down** muestra una tendencia decreciente en 15 de las 17 Comunidades Autónomas (todas salvo Baleares y Canarias), siendo significativo el descenso en Cantabria, Castilla-La Mancha, Cataluña, Galicia, Región de Murcia y País Vasco.

## Comentarios Finales

Dentro de la investigación en el campo de los defectos congénitos, los estudios de **vigilancia epidemiológica** tienen un gran peso específico, y para ello es preciso contar con un buen sistema de recogida de datos. El ECEMC presenta una característica de capital importancia, y es el hecho de haber iniciado su actividad en el año 1976, lo que implica que estuvo funcionando durante más de 9 años antes de que se aprobase la ley de despenalización del aborto. Ello sitúa a la base de datos del ECEMC en una posición privilegiada, puesto que en esos 9 años registró la **frecuencia basal** al nacimiento de la mayoría de los defectos congénitos físicos en nuestro país. Eso permite analizar el impacto que tienen las diferentes técnicas de diagnóstico prenatal sobre la frecuencia de defectos congénitos al nacimiento.

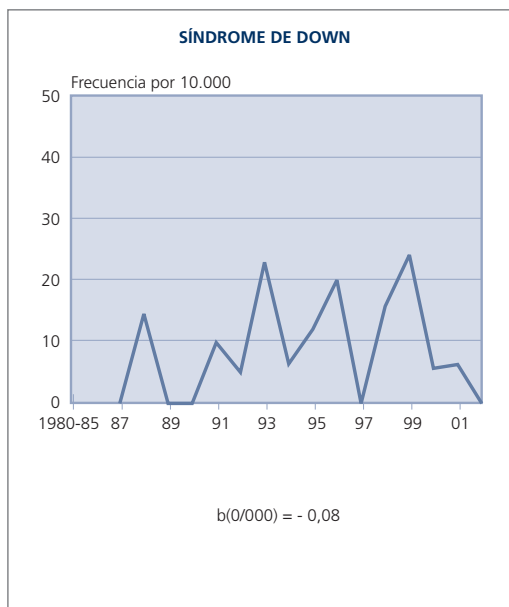
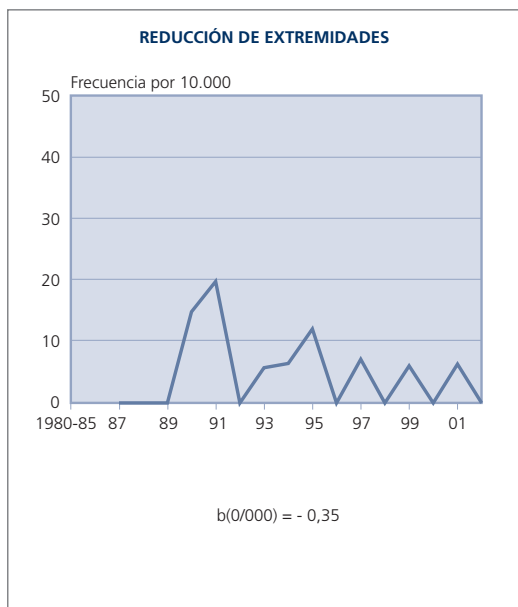
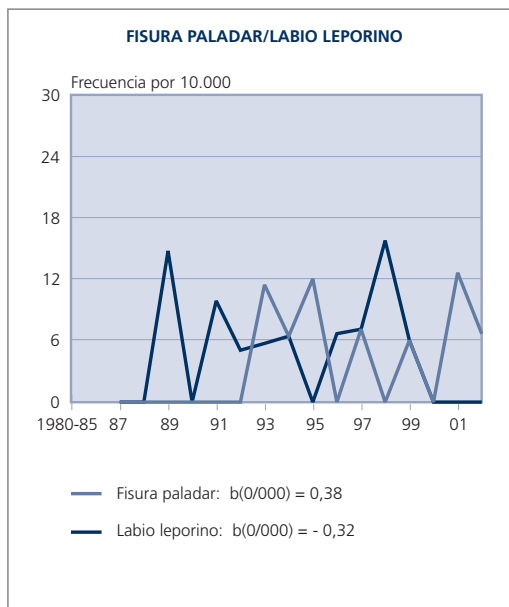
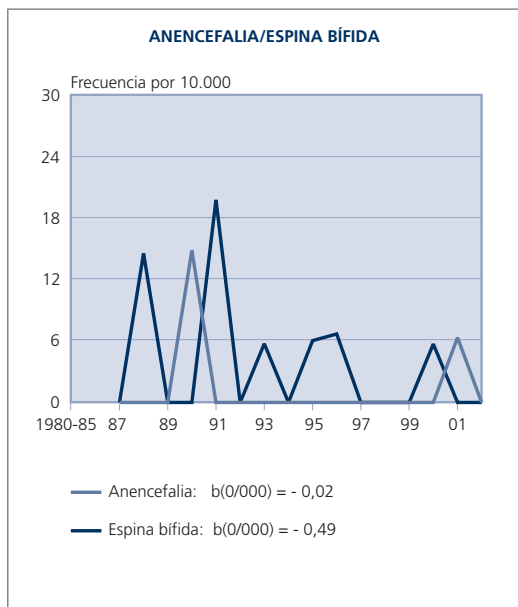
GRÁFICAS 2  
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.**  
**PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**ANDALUCÍA**



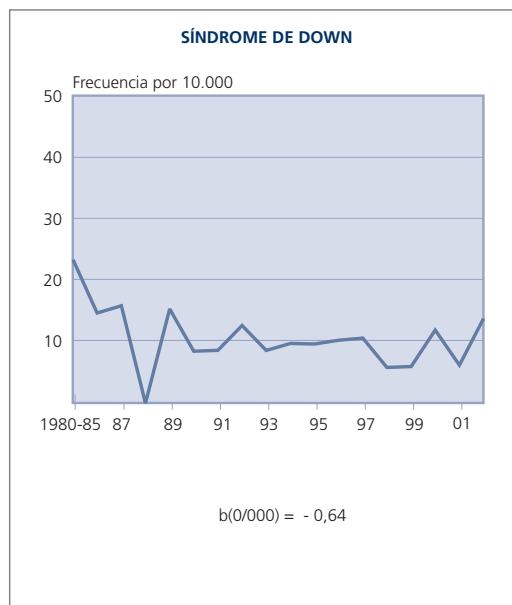
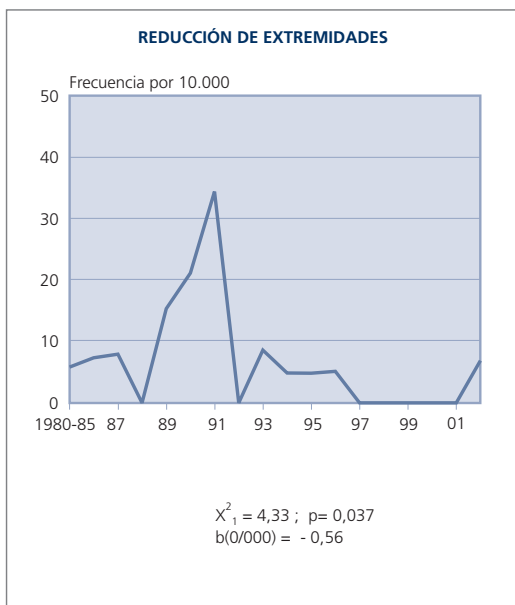
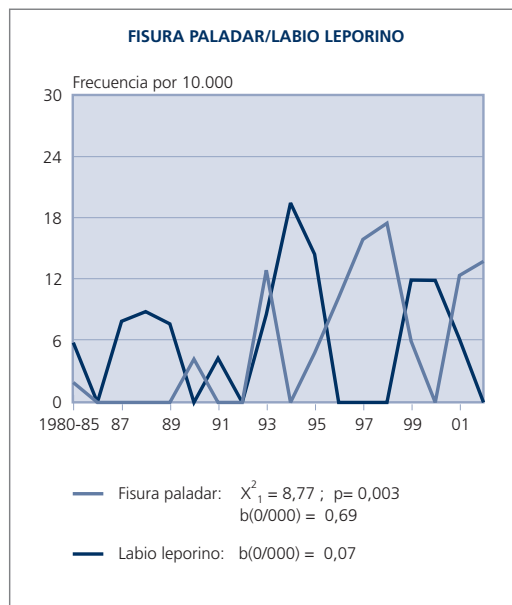
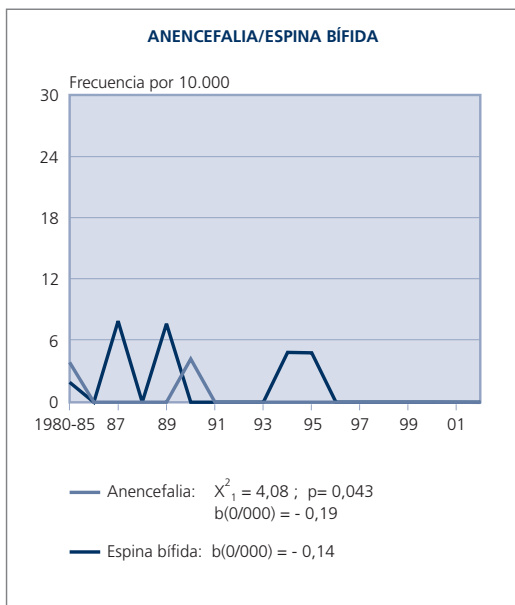
GRÁFICAS 2 (continuación)  
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.**  
**PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**ARAGÓN**



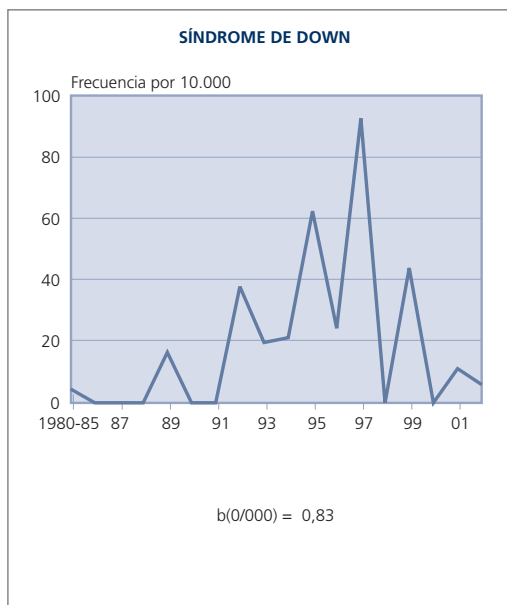
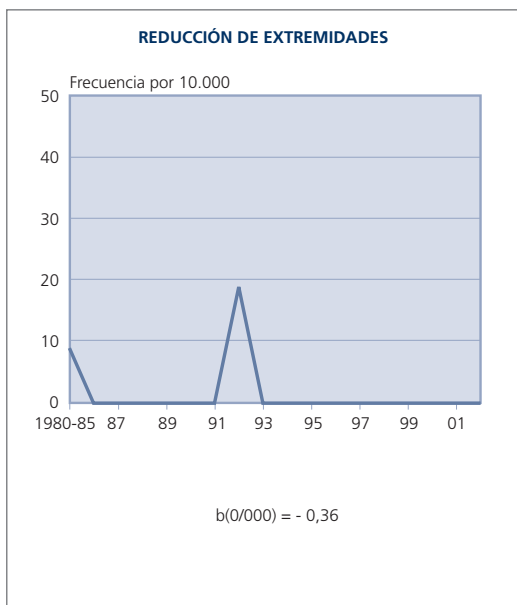
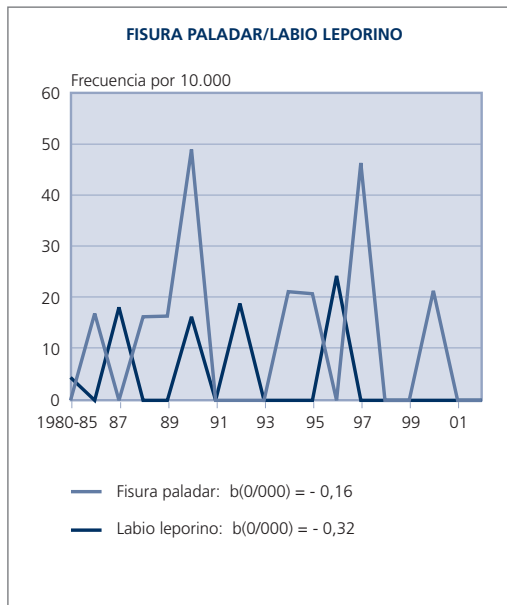
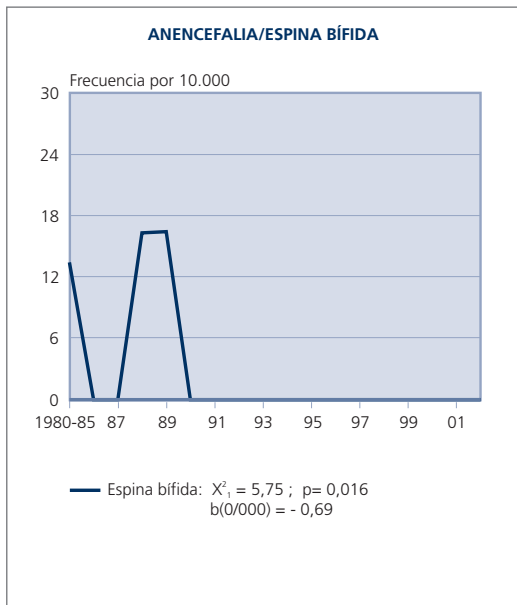
GRÁFICAS 2 (continuación)  
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.**  
**PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**PRINCIPADO DE ASTURIAS**



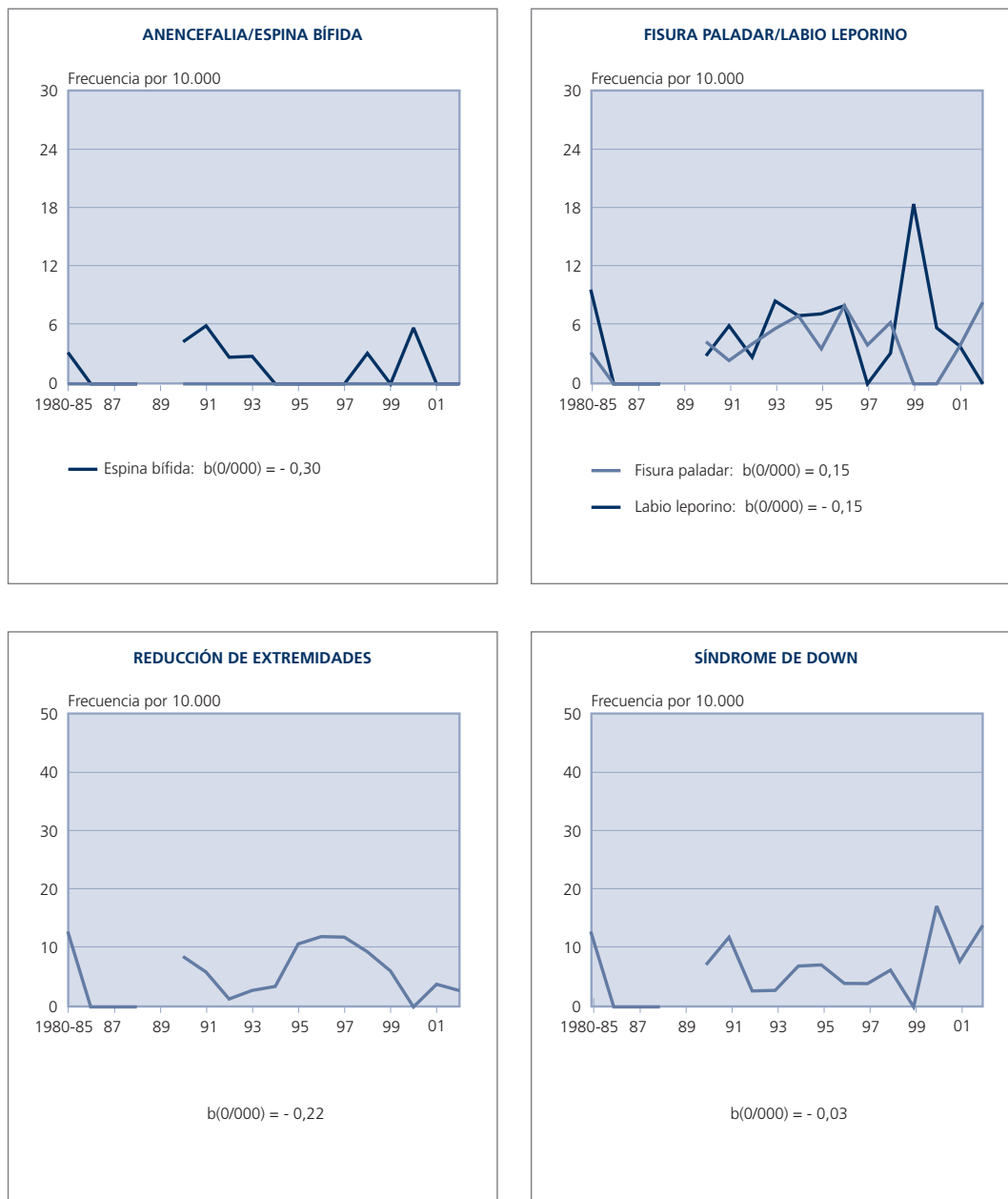
GRÁFICAS 2 (continuación)  
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.**  
**PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**ISLAS BALEARES (DATOS DE MAHÓN Y DE MANACOR)**



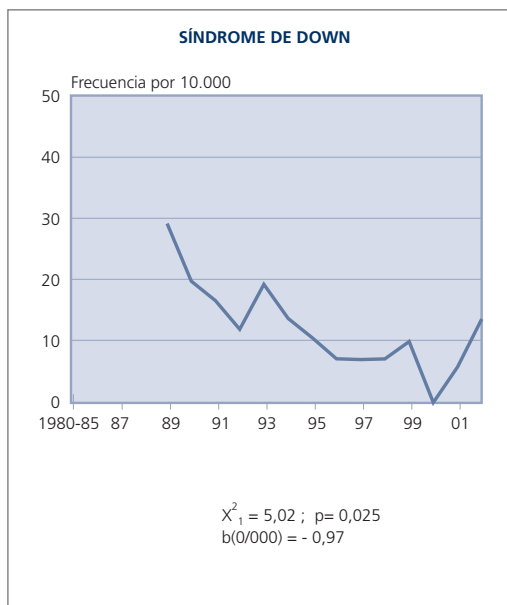
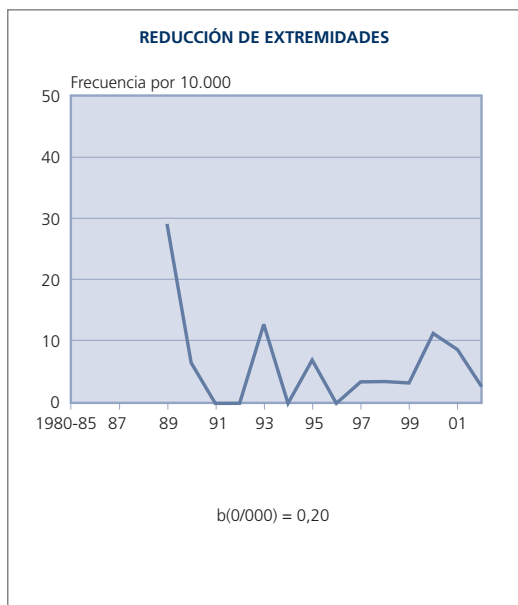
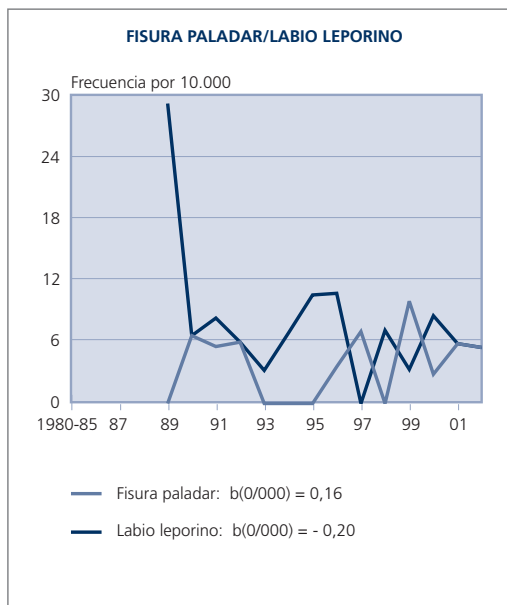
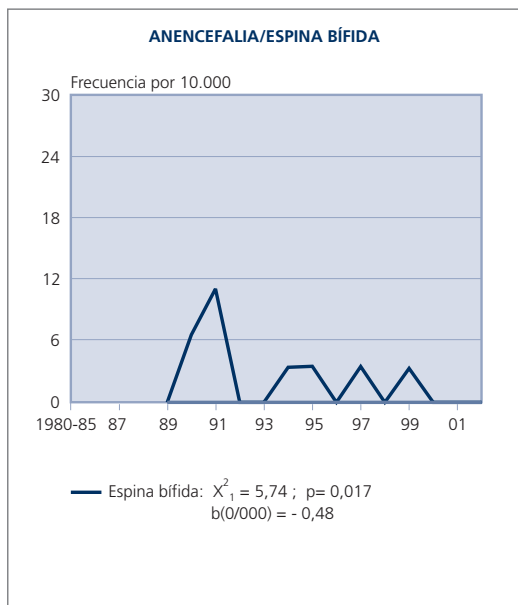
GRÁFICAS 2 (continuación)  
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.**  
**PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**CANARIAS**



GRÁFICAS 2 (continuación)  
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.**  
**PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**CANTABRIA**



GRÁFICAS 2 (continuación)

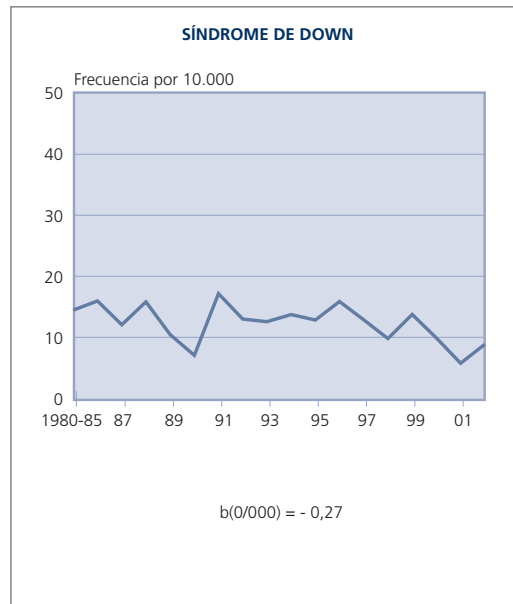
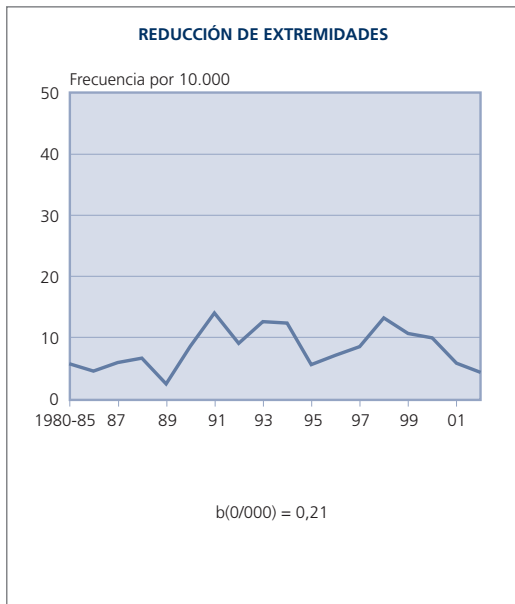
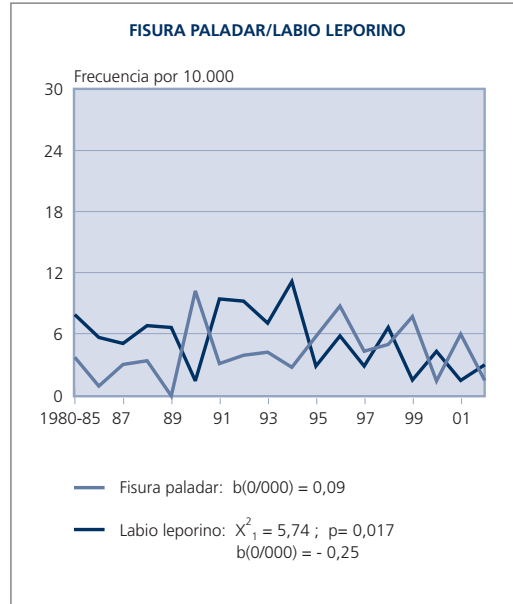
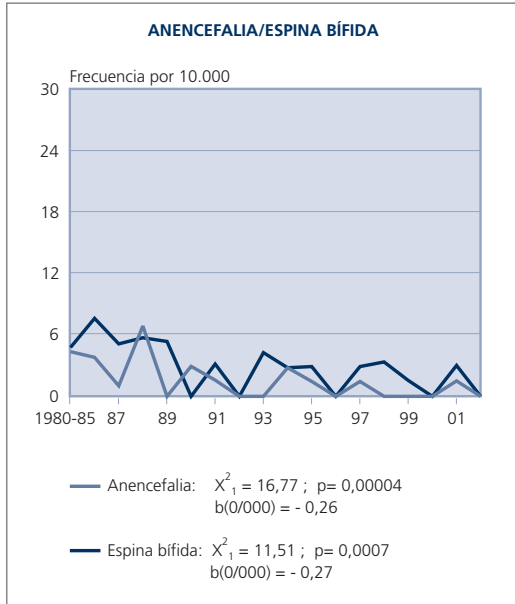
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.  
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**CASTILLA - LA MANCHA**



GRÁFICAS 2 (continuación)  
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.**  
**PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**CASTILLA Y LEÓN**



GRÁFICAS 2 (continuación)

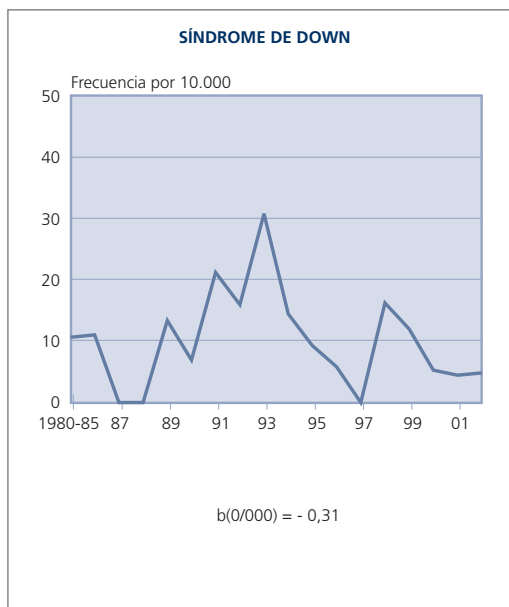
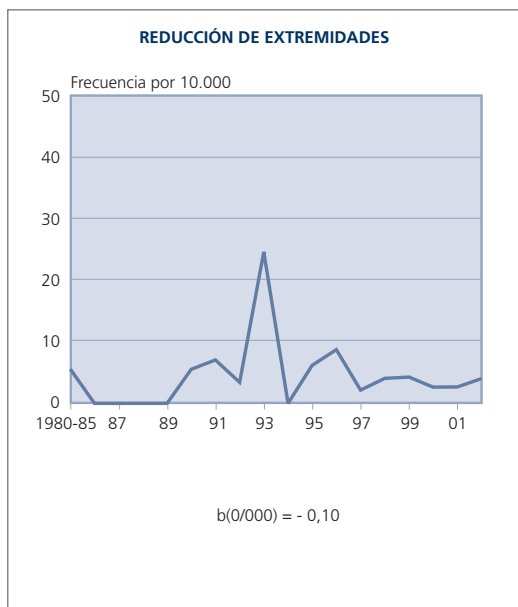
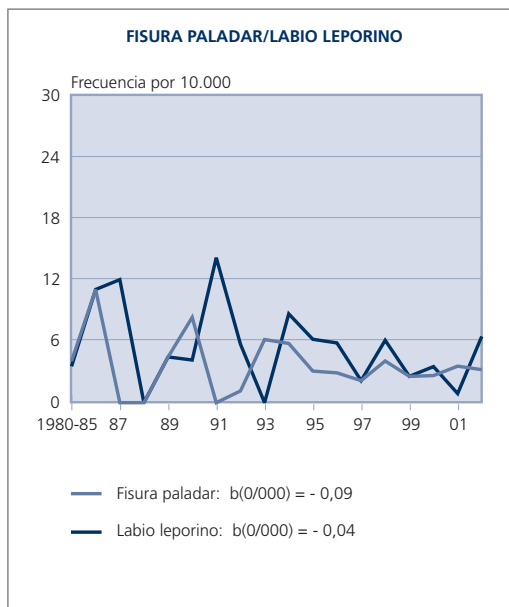
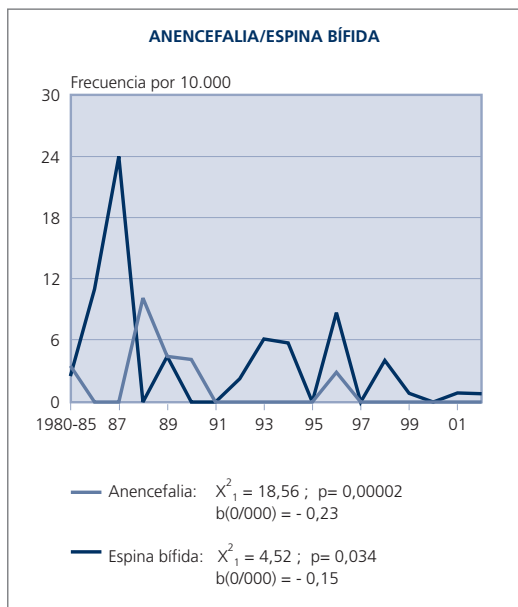
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.  
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**CATALUÑA**



GRÁFICAS 2 (continuación)  
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.**  
**PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**COMUNIDAD VALENCIANA**



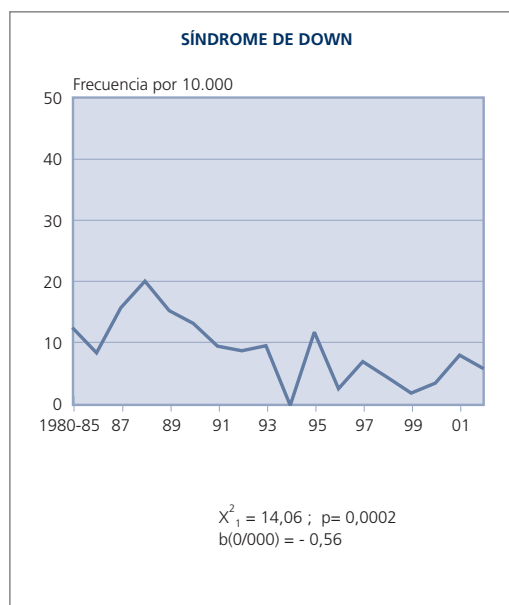
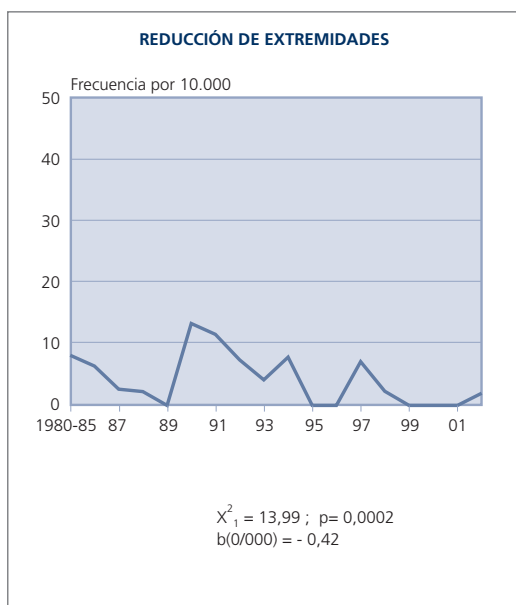
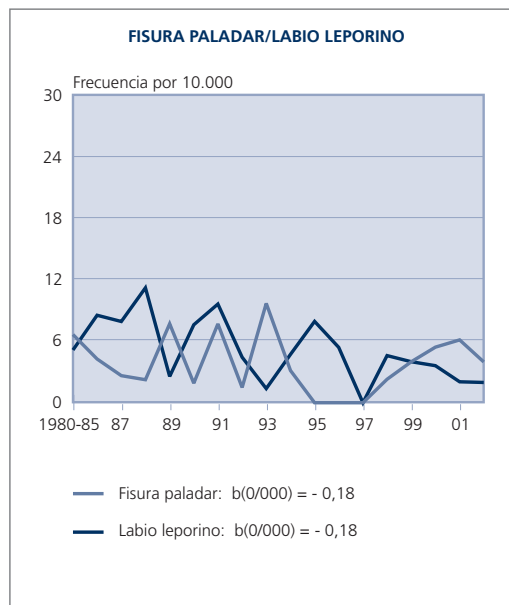
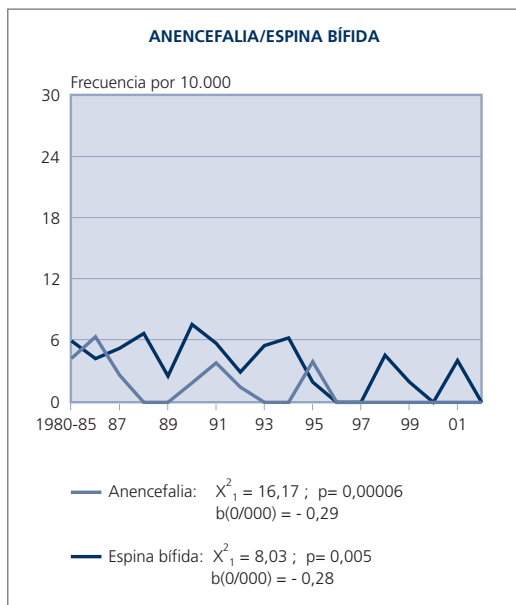
GRÁFICAS 2 (continuación)

**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.  
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**EXTREMADURA**



GRÁFICAS 2 (continuación)

**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.  
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002****GALICIA**

GRÁFICAS 2 (continuación)

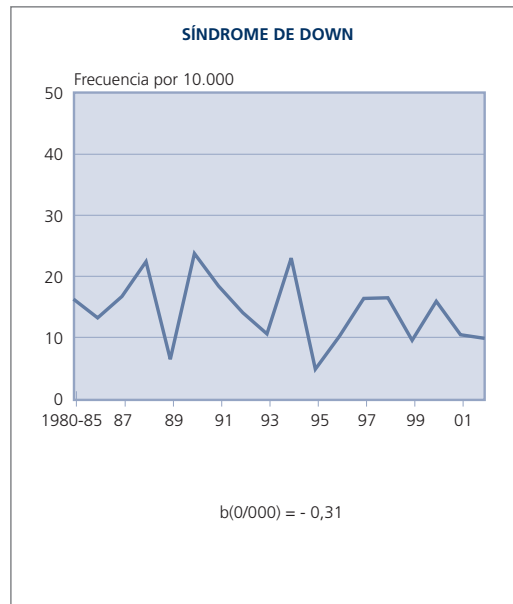
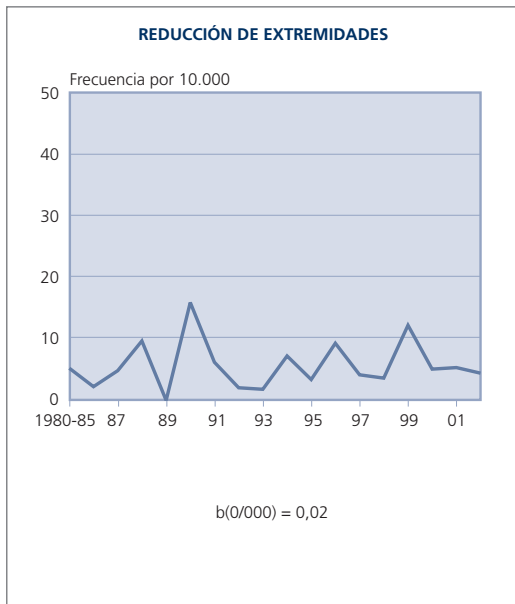
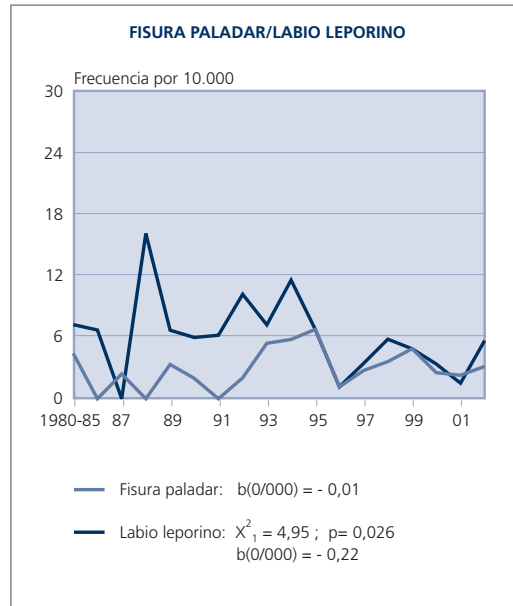
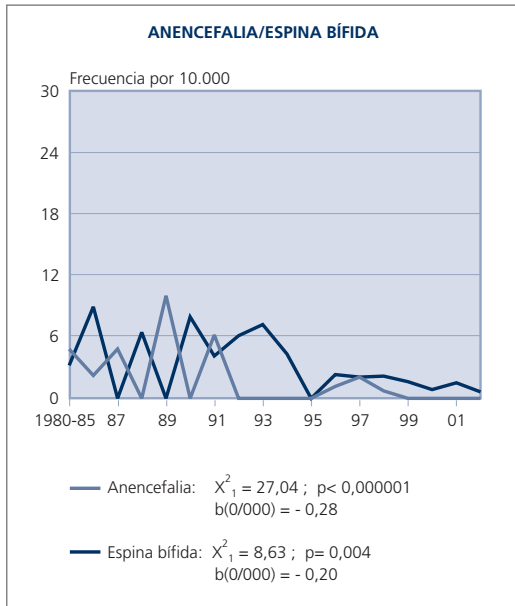
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.  
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**LA RIOJA**



GRÁFICAS 2 (continuación)  
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.**  
**PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**COMUNIDAD DE MADRID**



GRÁFICAS 2 (continuación)

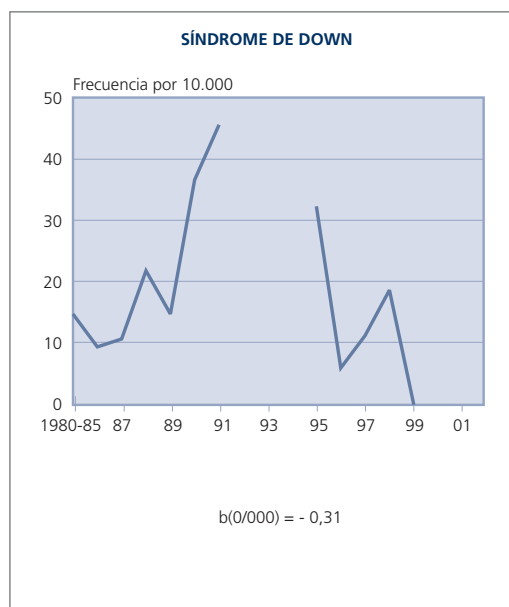
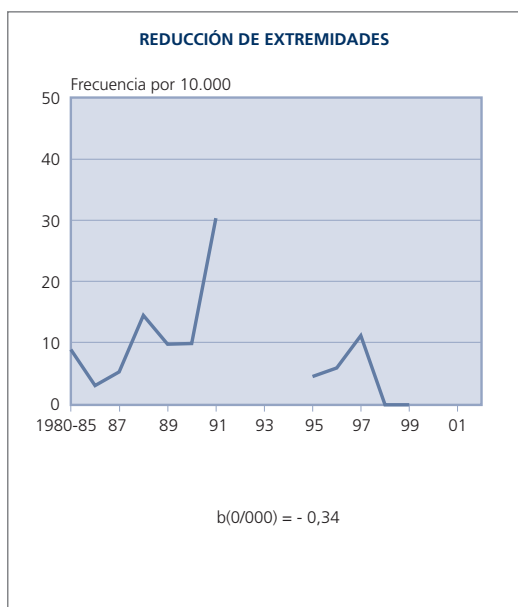
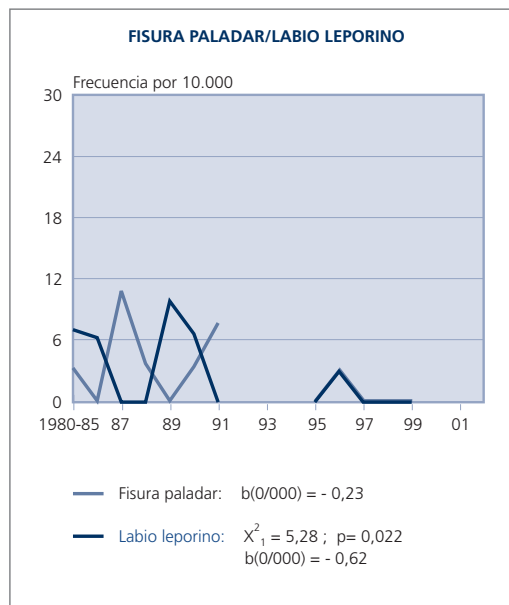
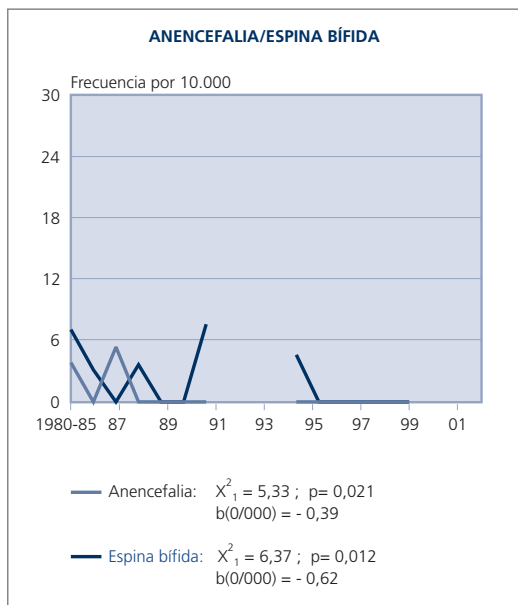
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.  
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**REGIÓN DE MURCIA**



GRÁFICAS 2 (continuación)  
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.**  
**PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA**



GRÁFICAS 2 (continuación)  
**ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.**  
**PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2002**

**PAÍS VASCO**



Otro de los grandes valores que tienen los datos del ECEMC, es que corresponden a un periodo de tiempo muy amplio, a lo largo del cual han tenido lugar diversos eventos que son importantes para la investigación de las causas de los defectos congénitos. Entre ellos podemos destacar la ya mencionada posibilidad de interrumpir la gestación por defectos fetales, y la regionalización del país en las diferentes Comunidades Autónomas.

El impacto de las IVEs es algo que ha quedado claro a lo largo del presente estudio, pero apenas ha quedado esbozado (porque excede a los objetivos del mismo), que el no aplicar las técnicas diagnósticas necesarias ni la recogida de información sobre los productos de estas IVEs, va a tener un efecto dramático tanto sobre la investigación de las causas de las alteraciones del desarrollo embrionario fetal, como para la información de los posibles riesgos a la familia.

En cuanto a la existencia de las Comunidades Autónomas, los datos registrados en el ECEMC tienen un gran valor intrínseco. Éste se deriva del hecho de que los datos proceden de toda la geografía española y están recogidos con la misma metodología desde el año 1976 en todas las Comunidades. Precisamente por eso es posible la comparación de los datos de las distintas Autonomías para estudiar los condicionantes locales de la frecuencia de defectos congénitos. Este estudio, aparte de ofrecer una visión global de las anomalías congénitas en todo el país, ofrece información sobre las diferencias. Y son, precisamente, esas diferencias las que pueden ayudar a comprender los mecanismos de producción de los errores de la morfogénesis y a la investigación de sus causas. Además, ese análisis comparativo ofrece una importante información sobre los éxitos de las diferentes estrategias preventivas y de ciertas políticas sanitarias, así como de sus deficiencias en ciertos lugares y/o grupos de población. Este conocimiento permitirá que puedan ser subsanadas más rápidamente.

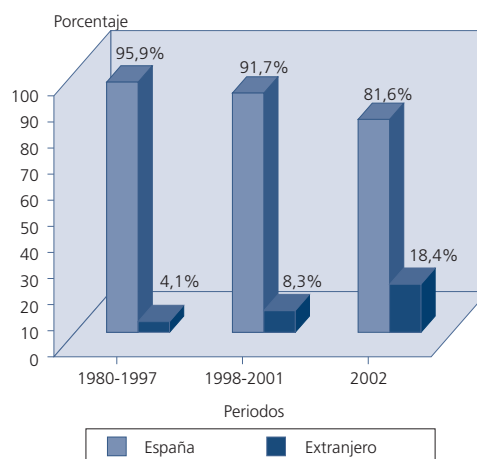
Un ejemplo de variación, que ya comentamos someramente en el número anterior del Boletín del ECEMC [Rodríguez-Pinilla y cols., 2002], se refiere al incremento del número de inmigrantes que se viene produciendo desde hace unos años en nuestro país. En la Gráfica 3 mostramos, en 3 periodos de tiempo (1980-1997, 1998-2001 y el año 2002), la distribución de los controles del ECEMC según el país de procedencia de los padres. En dicha gráfica queda patente el llamativo incremento en el porcentaje de padres provenientes de otros países. Estos grupos de población, tienen unas características genéticas y socio-culturales diferentes a las de la población autóctona española, como se pudo comprobar en un estudio sobre diversas etnias realizado en nuestros datos [Martínez-Frías, 1998], en el que se pudo constatar que existían diferencias en cuanto a la frecuencia de defectos ciertos congénitos entre las diferentes etnias

estudiadas. Y, como es altamente probable que exista una gran variación entre las Autonomías tanto en cuanto a la proporción de la población inmigrante como en el tipo de grupos étnicos que la integran, esto puede ser otra causa de variación entre las regiones en cuanto a la frecuencia de defectos congénitos. Además, esos grupos inmigrantes con relativa frecuencia viven en condiciones que en nada favorecen la prevención de defectos congénitos. Por ello, muy pronto tendremos que analizar los datos del ECEMC teniendo en cuenta la procedencia de los padres en cada Comunidad.

La visión global de la situación en todo el país en relación con todos estos aspectos, es de una enorme utilidad para el diseño de las distintas políticas sanitarias desde las Consejerías de Salud de cada Comunidad. Como ya hemos dicho, las diferencias entre las regiones ofrecen una información de mucha más utilidad y valor, que la simple observación de las características de una sola zona sin la perspectiva de poder conocer cómo es esa situación en las restantes áreas del país.

Siguiendo con la utilidad de la comparación entre las diferentes zonas, hemos podido determinar que el impacto del diagnóstico prenatal no es el mismo en todas las Autonomías. A lo largo de los Boletines del ECEMC, hemos venido observando cómo los descendos de los diferentes defectos como consecuencia de las IVEs, han sido diferentes en cada Comunidad. Así, en algunas, la disminución de la frecuencia al nacimiento de determinados defectos fue muy rápida (la tendencia de la gráfica temporal es más verti-

**GRÁFICA 3**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS PADRES**  
**DE LOS CONTROLES DEL ECEMC SEGÚN PAÍS**  
**DE PROCEDENCIA EN 3 PERIODOS DE TIEMPO**



cal), mientras que en otras Autonomías ese descenso es mucho más lento. Estas diferencias muestran que las políticas sanitarias y los planes de diagnóstico prenatal de ciertas patologías son diferentes, y que en algunas regiones el acceso de la población a la información sanitaria y al diagnóstico prenatal es más fácil y eficaz que en otras.

Finalmente, en relación con la prevención, queremos subrayar que aunque estemos observando un descenso importante en el número de niños que nacen con alteraciones, ello no debe interpretarse en el sentido de que los defectos congénitos están dejando de ser un problema en nuestro país. El hecho de que no lleguen a nacer no implica que estas patologías no se estén produciendo. La posibilidad de realizar una IVE debe ser una opción individual, pero no debe considerarse desde la perspectiva de la Salud Pública, ya que desde el punto de vista sanitario la realización de una IVE por defectos fetales constituye un fracaso, porque no se consiguió que el niño naciera sano. El ECEMC, como la mayoría de los programas de investigación sobre defectos congénitos, tiene como *objetivo primordial la investigación acerca de las causas por las que se altera el desarrollo prenatal, para poder llegar a prevenir la aparición de anomalías*. Por tanto, estamos hablando de **prevención primaria de los defectos congénitos**. Por ello, se deben intensificar los esfuerzos (tanto públicos como priva-

dos) tendentes a favorecer y propiciar la búsqueda y establecimiento de esas **medidas de prevención primaria** que son las que favorecen el nacimiento de niños sanos.

#### Referencias

- EUROCAT Working Group (2002): Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey.
- Instituto Nacional de Estadística (2003): Movimiento natural de la población. Resultados provisionales 2001. Madrid.
- ICBDMS (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems) (2002): Annual Report with data for 2000. Ed. ICBD. Roma.
- Martínez-Frías ML (1998): Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. *An Esp Pediatr* 48:395-400.
- Martínez-Frías ML (2003): Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid.
- Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E (2000): Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. *Progr Obstet Ginecol* 43:403-409.
- Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Cuevas L, Mejías C, Martínez-Frías ML (2002): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España durante el periodo 1980-2001. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,1:56-95.

## **IV. RESULTADOS DE OTRAS ACTIVIDADES DEL ECEMC**

---

## RESULTADOS DE LAS LLAMADAS RECIBIDAS POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATÓGENOS ESPAÑOL (SITTE) Y POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE) DURANTE EL AÑO 2002

C. Mejías Pavón<sup>1</sup>, E. Rodríguez-Pinilla<sup>1</sup>, G. del V. Dequino<sup>1</sup>, P. Fernández Martín<sup>1</sup>,  
B. Rato Barrio<sup>1</sup>, M.L. Martínez-Frías<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC).  
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

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

### Summary

We present the results of the Spanish Teratology Information Services (SITTE addressed to health professionals and SITE addressed to the general population) during 2002. The total number of calls received in both services was 5,587 (1,416 of them by the SITTE and 4,171 by the SITE). As in the last years, the most frequent enquiry in both services was the drugs exposure during pregnancy. However, we would like to point out that questions on environmental and working chemicals products are increasing. Probably this is so because of a higher concern in this area on primary prevention of congenital malformations.

### Introducción

Cuando apenas se han cumplido 50 años del descubrimiento de la estructura del ADN, el desarrollo de la investigación científica, tanto básica como clínica, ha sido espectacular, sobre todo tras el desciframiento del genoma humano. Ese desarrollo de los conocimientos científicos aplicado a la ciencia biomédica, ha conllevado la necesidad de abordar las distintas patologías humanas con un enfoque multidisciplinario. Pero, al mismo tiempo, se ha venido produciendo una mayor demanda por parte de la población en cuanto a la información sobre sus problemas de salud, de las diferentes opciones terapéuticas y de sus potenciales riesgos. De hecho, la sociedad está solicitando cada vez más que el acto médico tradicional sea una acción en la que también participe el propio paciente. Y los problemas de salud que pueden tener las mujeres durante sus embarazos, las exposiciones laborales y/o accidentales a ciertas sustancias, no son situaciones ajenas a esas demandas sociales.

Las parejas de los países desarrollados controlan sus embarazos, pero quieren, casi exigen, que sus hijos nazcan sanos. Todas esas circunstancias han venido a sustentar la importancia y, casi la necesidad, de la existencia de los Servicios de Información sobre Teratógenos.

Sin embargo, la evaluación de los potenciales riesgos para el desarrollo embrionario y fetal, es algo muy com-

plejo. El enfoque multidisciplinario adquiere, en esta actividad, dimensiones muy especiales. De hecho, esa evaluación de riesgos, requiere conocimientos de embriología, de genética, tanto clínica como molecular y de citogenética de alta resolución. En efecto, cada día surgen nuevos trabajos [Collier y cols, 2003], en los que se están analizando las bases moleculares de los efectos de factores ambientales considerados como potenciales teratógenos. Pero además, se necesitan conocimientos de estadística para tener la capacidad de interpretar correctamente los trabajos epidemiológicos que documentan muchos de los riesgos imputados a ciertos factores ambientales.

En España, el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), es un grupo que desde hace más de 27 años, viene realizando la investigación sobre las causas de las malformaciones congénitas desde un enfoque multidisciplinario, de epidemiología, genética clínica, citogenética de alta resolución y teratología clínica. Por ello, basado en su amplia experiencia sobre evaluación de riesgos, en 1991 puso en marcha el SITTE y SITE.

Antes de mostrar los resultados del año 2002, hemos de comentar los siguientes aspectos. Durante este año se finalizaron las transferencias sanitarias a las diferentes Comunidades Autónomas, motivo por el cual el INSALUD dejó de financiar el SITTE. Por tanto, se establecieron convenios con todas las Comunidades, con la excepción de Ca-

taluña, País Vasco, Canarias y Baleares, para que con la participación de todas ellas se mantuviera el SITTE. Esto implica que desde mediados del año 2002, no se estén atendiendo las llamadas de esas cuatro comunidades. Por el contrario, como la financiación del SITE proviene del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales y de la Fundación 1000, se han seguido atendiendo las consultas de la población general procedentes de todas las Comunidades Autónomas.

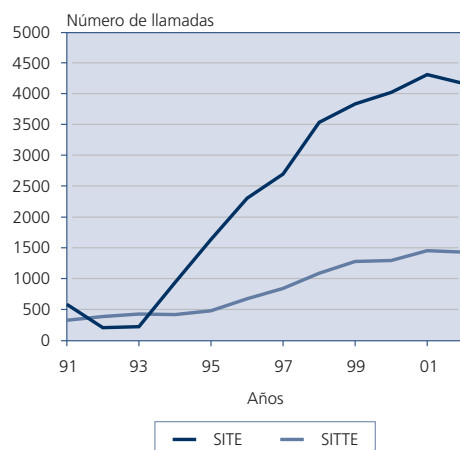
## Resultados

En el transcurso del año 2002 se han atendido un total de 5.587 llamadas en ambos servicios de información telefónica, de las cuales **1.416**, tal como se aprecia en la Gráfica 1, corresponden al servicio dirigido a profesionales de la salud (**SITTE**) y **4.171** al dirigido a la población general (**SITE**).

### *Servicio de Información Telefónica sobre Teratogenos Español (SITTE)*

Del total de las 1.416 consultas recibidas en el SITTE, el 78,46% fue realizada por **médicos**. En un 13,98% las llamadas fueron realizadas por otros profesionales sanitarios (fundamentalmente **matronas**). Esto es lógico, puesto que en muchas Comunidades Autónomas son ellas las que se encargan de las consultas preconceptionales, de la captación de las mujeres embarazadas e incluso del seguimiento del embarazo, en caso de que éste no sea un embarazo de

GRÁFICA 1  
EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE LLAMADAS  
POR AÑOS



riesgo. Por último, en el 7,56% la consulta fue realizada por **farmacéuticos**.

De todas las especialidades médicas, los que más consultaron con el SITTE fueron, como en años anteriores, los **ginecólogos/tocólogos**, cuyas llamadas representan un 61,30% del total de las realizadas por médicos. El segundo lugar lo ocupan las llamadas procedentes de los médicos de familia y médicos generales con un 21,78%. El colectivo de médicos de atención primaria constituye un grupo fundamental de cara a la prevención primaria de los defectos congénitos, ya que en la mayoría de los casos son ellos los que atienden a las pacientes en los momentos preconceptionales. Asimismo, en muchos lugares, ante cualquier problema de salud que requiera un tratamiento inmediato, la embarazada demanda la asistencia a estos profesionales por la dificultad que tienen para contactar de forma rápida con los especialistas en obstetricia. En tercer lugar se sitúan las consultas realizadas por los psiquiatras con un 2,88%, seguidas de las realizadas por genetistas y pediatras (2,79% y 2,43% respectivamente).

La mayoría de las llamadas se referían a mujeres que estaban embarazadas. Por el contrario, el porcentaje de consultas referentes a mujeres que estaban planeando una gestación fue de sólo el 11,79%.

En la Tabla 1 se muestran los **motivos** de las consultas realizadas. Como en una misma llamada se puede preguntar por más de una cuestión (por ejemplo la enfermedad de la paciente y la medicación), el total de la tabla es mayor que el número de las llamadas. Como viene siendo una constante a lo largo del tiempo, el motivo por el que más se preguntó fue por **medicamentos** (67,01% del total de llamadas). En segundo lugar, y con un número muy inferior al de los fármacos, se preguntó sobre exposición a agentes físicos en el ámbito médico (8,10%), en tercer lugar, sobre exposiciones a agentes químicos en el medio laboral (3,50%) y en cuarto lugar sobre enfermedades maternas (2,72%).

En la Tabla 2 aparecen, por orden de frecuencia, los grupos farmacológicos por los que se consultó al SITTE. Los psicofármacos (psicolépticos y psicoanalépticos) fueron, como en años anteriores, los medicamentos más consultados.

Cuando analizamos si el solicitante llamaba por primera vez o no al SITTE, se observa que el 65,25% fueron llamadas realizadas por profesionales que usaban el SITTE habitualmente, y el 34,11% por aquellos que lo utilizaban por primera vez.

En la Gráfica 2 se muestra la distribución de llamadas por Comunidades Autónomas, apreciándose algunos cambios no muy significativos. Como en años anteriores, Madrid ha sido la comunidad que más utilizó el servicio (368 llamadas), seguida de Andalucía (163 llamadas) que este

RESULTADOS DE LAS LLAMADAS RECIBIDAS POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATOGENOS ESPAÑOL (SITTE)  
Y POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE) DURANTE EL AÑO 2002

año supera a Cataluña (143 llamadas) que queda en tercer lugar y en cuarto lugar, Galicia (120 llamadas). Las variaciones observadas se deben, fundamentalmente a que, como ya hemos dicho, a mitad del año 2002 se dejaron de atender las llamadas procedentes de Cataluña, Baleares, Canarias y País Vasco. Con objeto de valorar la utilización del SITTE en cada comunidad, en la Gráfica 3 se representa la evolución del número de llamadas a lo largo de los años en las cuatro Autonomías a las que se ha dejado de atender. En el año 2002 se indica en línea discontinua, el número estimado de llamadas si se hubiera mantenido tanto el servicio como la misma tendencia de uso.

En las Gráficas 4 a 7 se muestran las gráficas con la evolución anual de las llamadas recibidas desde el resto de las comunidades autónomas. Para detectar si existe una tendencia creciente o decreciente, en la distribución del número de llamadas por años se ha realizado un test de tendencia lineal (chi-cuadrado con un grado de libertad). Al pie de cada gráfica hemos señalado el valor de la chi-cuadrado y el valor de la p. Hemos considerado estadísticamente significativos aquellos resultados que implican un valor de p inferior a 0,05.

En todas las comunidades autónomas, menos en la Comunidad de la Rioja, existe una tendencia lineal creciente,

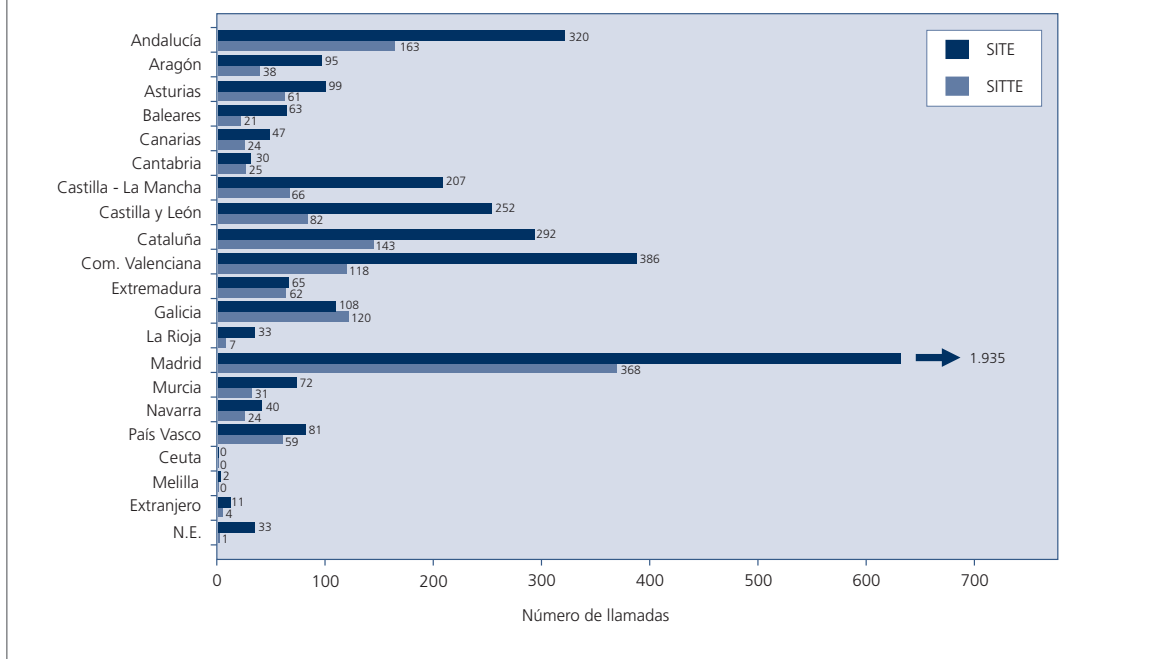
que es estadísticamente significativa. Las llamadas de la Rioja, son significativamente distintas entre los años, pero los números son muy pequeños.

### Servicio de Información para la Embarazada (SITE)

Del total de las 4.171 llamadas recibidas en el SITE, la gran mayoría (72,43%) fue realizada por mujeres que estaban embarazadas, mientras que en un 20,47% de los casos fueron mujeres que no estaban embarazadas las que solicitaban la consulta. En un 7,10% la consulta no fue realizada por las mujeres, sino por sus parejas o por algún familiar.

En la Tabla 1, se observa que al igual que en el SITTE y que en los años anteriores, los **Medicamentos** han sido el motivo por el que más han preguntado las mujeres durante el año 2002. También igual que el año anterior, le siguen con mucha menos frecuencia las consultas sobre **Enfermedades** (8,98%), sobre exposiciones a **Agentes Químicos de forma ocasional** (5,36%), y sobre **Técnicas de Diagnóstico Prenatal** (4,71%). Igual que en el SITTE, y por la misma razón, el número total que aparece en la Tabla 1 (5.203) es superior al total de llamadas recibidas en el año.

GRÁFICA 2  
DISTRIBUCIÓN DE LAS LLAMADAS POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS



RESULTADOS DE LAS LLAMADAS RECIBIDAS POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATOGENOS ESPAÑOL (SITTE)  
Y POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE) DURANTE EL AÑO 2002

TABLA 1  
DISTRIBUCIÓN DE LLAMADAS POR MOTIVOS DE CONSULTA

MOTIVO	SITTE		SITE	
	Nº.	%	Nº.	%
Medicamentos.....	1034	67,01	1487	28,58
Enfermedades .....	42	2,72	467	8,98
Agentes físicos médicos .....	125	8,10	168	3,23
Químicos exp.ocasional .....	24	1,56	279	5,36
Físicos exp.ocasional .....	14	0,91	189	3,63
Ag. Biológicos exp.ocasional .....	1	0,06	22	0,42
Químicos exp.laboral .....	54	3,50	105	2,02
Físicos exp.laboral .....	14	0,91	51	0,98
Biológicos exp.laboral .....	-	-	3	0,06
Alcohol .....	6	0,39	26	0,50
Tabaco.....	2	0,13	30	0,58
Cafeína .....	-	-	9	0,17
Drogas .....	22	1,43	21	0,40
Alimentación .....	7	0,45	111	2,13
Edad materna .....	1	0,06	37	0,71
Exposiciones paternas .....	32	2,07	45	0,86
Problema genético .....	33	2,14	111	2,13
Informe general .....	-	-	143	2,75
Diagnóstico prenatal .....	1	0,06	245	4,71
Lactancia.....	32	2,07	34	0,65
Otros.....	99	6,42	1620	31,14
<b>TOTAL .....</b>	<b>1543</b>	<b>100</b>	<b>5203</b>	<b>100</b>

Como viene ocurriendo desde hace varios años, la comunidad que más ha utilizado el SITE (Gráfica 2) ha sido Madrid, seguida por las Comunidades de Valencia, Andalucía y Cataluña. Además, en el año 2002 se recibieron también 11 llamadas del extranjero (6 de Alemania, 2 de Francia, 1 de Andorra, 1 de Marruecos y 1 de la República Checa).

Por último, podemos comentar que del total de llamadas recibidas en el SITE en el año 2002, el 64.56% de las mismas fue realizada por usuarios que utilizaban el servicio por primera vez y el 34.64% de las llamadas lo realizaron personas que ya habían utilizado el servicio en otras ocasiones (durante el mismo embarazo, durante otro embarazo, antes de estar embarazadas, etc).

## Comentarios

Los resultados que hemos presentado muestran, por sí mismos, la importancia de la existencia de estos dos servicios. Aunque los ginecólogos son los profesionales sanitarios que más utilizan el SITTE, cada año se van incrementando más las llamadas que se reciben de otros profesionales sanitarios. No debemos olvidar que una mujer embarazada puede tener cualquier problema de salud que será atendido por el especialista que le corresponda, pero que no es especialista en evaluación de riesgos teratogénicos. Para es-

tos profesionales es de una gran utilidad poder disponer de un servicio que les ayuda a evaluar los potenciales riesgos que, para el embarazo, pueden suponer la enfermedad de la embarazada y las diferentes alternativas terapéuticas. Pero también se están recibiendo cada vez más llamadas de los médicos de atención primaria que, en muchos lugares del país, son, junto con las matronas, los profesionales que controlan los embarazos. Para ellos, disponer del SITTE supone una enorme ayuda y tranquilidad. De esta utilidad es prueba que más del 65% de las llamadas son realizadas por profesionales que ya han utilizado el servicio con anterioridad.

Si atendemos a los aspectos que causan mayor preocupación, tanto a los médicos como a las propias embarazadas, éstos se refieren a la utilización de **fármacos** durante la gestación, sobre todo los **psicolépticos** y **psicoanalépticos**. Creemos que en esto pueden influir un conjunto de factores como son la escasez de datos publicados respecto al empleo de este tipo de fármacos durante la gestación, la gran variedad de efectos secundarios que tienen, la capacidad de interaccionar con otras medicaciones y el hecho de que se trate de sustancias que actúan sobre el S.N.C. Todo ello lleva, con relativa frecuencia, a que muchos profesionales realicen evaluaciones muy alarmistas en unos casos, y demasiado tranquilizadoras en otros. En todas estas

RESULTADOS DE LAS LLAMADAS RECIBIDAS POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATOGENOS ESPAÑOL (SITTE)  
Y POR EL SERVICIO DE INFORMACION TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE) DURANTE EL AÑO 2002

TABLA 2  
LLAMADAS REALIZADAS POR MÉDICOS (SITTE): GRUPOS TERAPÉUTICOS CONSULTADOS

GRUPO TERAPEUTICO	NUMERO	PORCENTAJE
Psiclépticos.....	239	13,00
Psicoanalépticos.....	205	11,15
Antiepilépticos.....	94	5,11
Antibióticos sistémicos.....	83	4,52
Antiinflamatorios y antirreumáticos.....	70	3,81
Antiulcerosos.....	69	3,75
Hormonas sexuales.....	66	3,59
Antiasmáticos.....	58	3,16
Antihistamínicos vía sistémica.....	57	3,10
Vacunas.....	52	2,83
Analgésicos no narcóticos.....	48	2,61
Antiparasitarios.....	46	2,50
Corticoides.....	43	2,34
Vitaminas.....	30	1,63
Antigripales y antitusígenos.....	26	1,41
Inmunosupresores.....	25	1,36
Medicamentos contra acné.....	25	1,36
Antidiarreicos.....	24	1,31
Miorrelajantes.....	24	1,31
Antimicóticos.....	22	1,20
Terapia tiroidea.....	22	1,20
Descongestionantes y antiinfec. nasales.....	21	1,14
Antivirales.....	20	1,09
Procinéticos.....	20	1,09
Analgésicos narcóticos.....	19	1,03
Antiinfecciosos oftalmológicos.....	19	1,03
Betabloqueantes.....	19	1,03
Quimioterápicos sistémicos.....	19	1,03
Anestésicos.....	18	0,98
Antituberculosos.....	18	0,98
Otros productos para el SNC.....	18	0,98
Anticoagulantes.....	17	0,92
Antimigrañosos.....	13	0,71
Citostáticos.....	13	0,71
Antiespasmódicos.....	12	0,65
Otros.....	264	14,36
<b>TOTAL.....</b>	<b>1838</b>	<b>100</b>

situaciones, la información que se recibe del SITTE/SITE, es de una gran utilidad tanto profesional como humana.

Otro motivo de consulta que queremos destacar es referente a los **agentes químicos en el medio laboral**. Tanto en el SITTE como en el SITE, las preguntas sobre este tipo de exposiciones van siendo cada vez más frecuentes. Esto nos parece muy importante, ya que el conocimiento de los posibles riesgos reproductivos derivados de la exposición a estos agentes químicos y de las medidas de prevención que puedan aplicarse en cada caso, puede ayudar en la disminución o incluso en la desaparición de dicho riesgo.

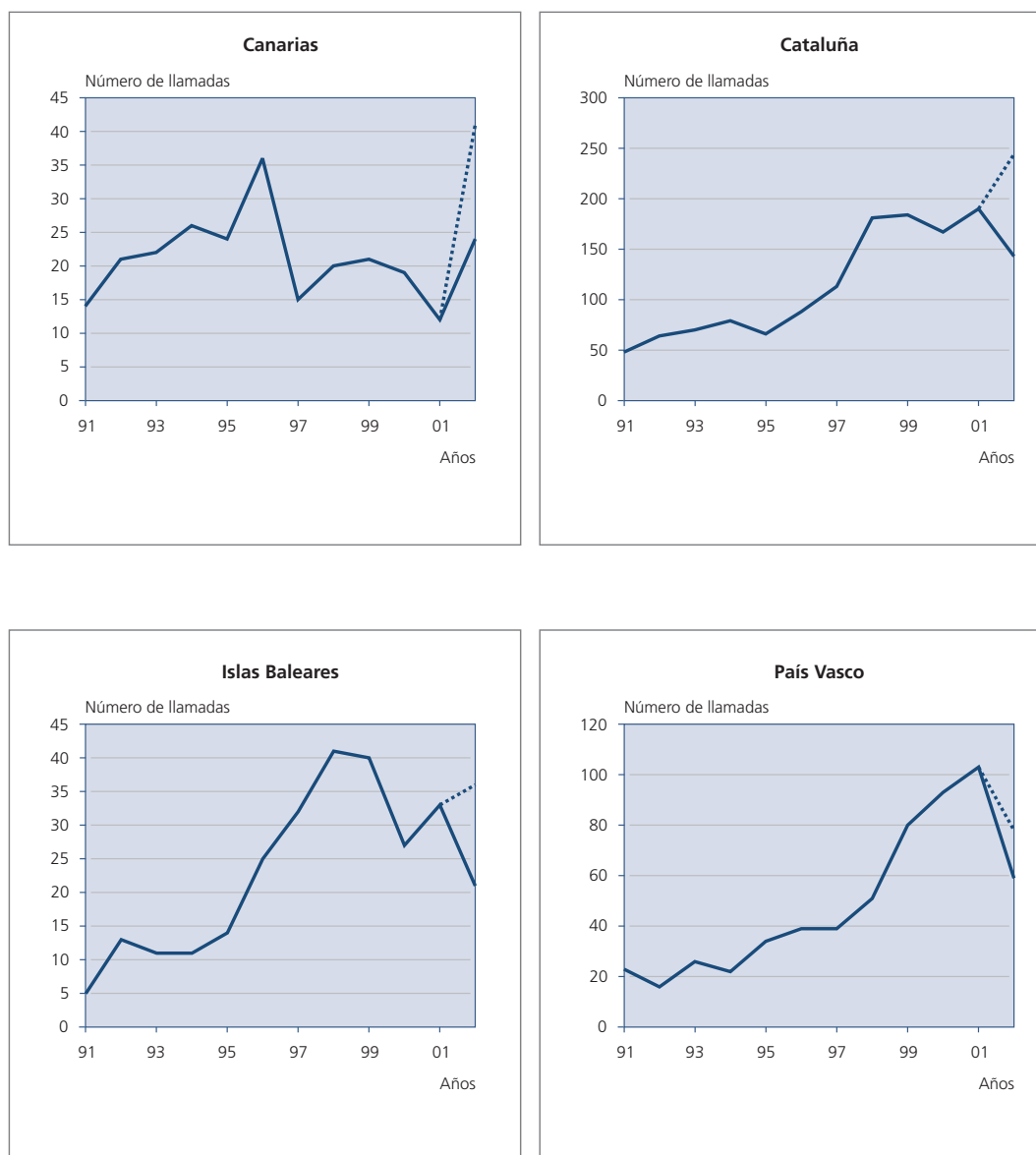
Del análisis de la evolución de las llamadas que se reciben en los dos servicios, SITTE y SITE, podemos concluir que siguen mostrando un incremento a lo largo del tiempo.

De hecho, en las recibidas en el SITTE no se ha producido el importante descenso que era esperable al haber dejado de atender las llamadas de cuatro Comunidades, alguna de las cuales efectuaba habitualmente un número muy importante de consultas. Hay que resaltar pues, que las llamadas procedentes de la mayoría de las comunidades han seguido incrementándose notablemente (Gráficas 4 a 7). En cuanto al número de llamadas recibidas en el SITE, durante este año parece haberse estabilizado. De hecho, es el primer año en el que no hemos observado el incremento que habitualmente se venía produciendo. Este comportamiento se debe, fundamentalmente, a dos hechos: al cambio de número de teléfono, así como a la existencia de una única línea telefónica, que prácticamente está satura-

RESULTADOS DE LAS LLAMADAS RECIBIDAS POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATOGENOS ESPAÑOL (SITTE)  
Y POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE) DURANTE EL AÑO 2002

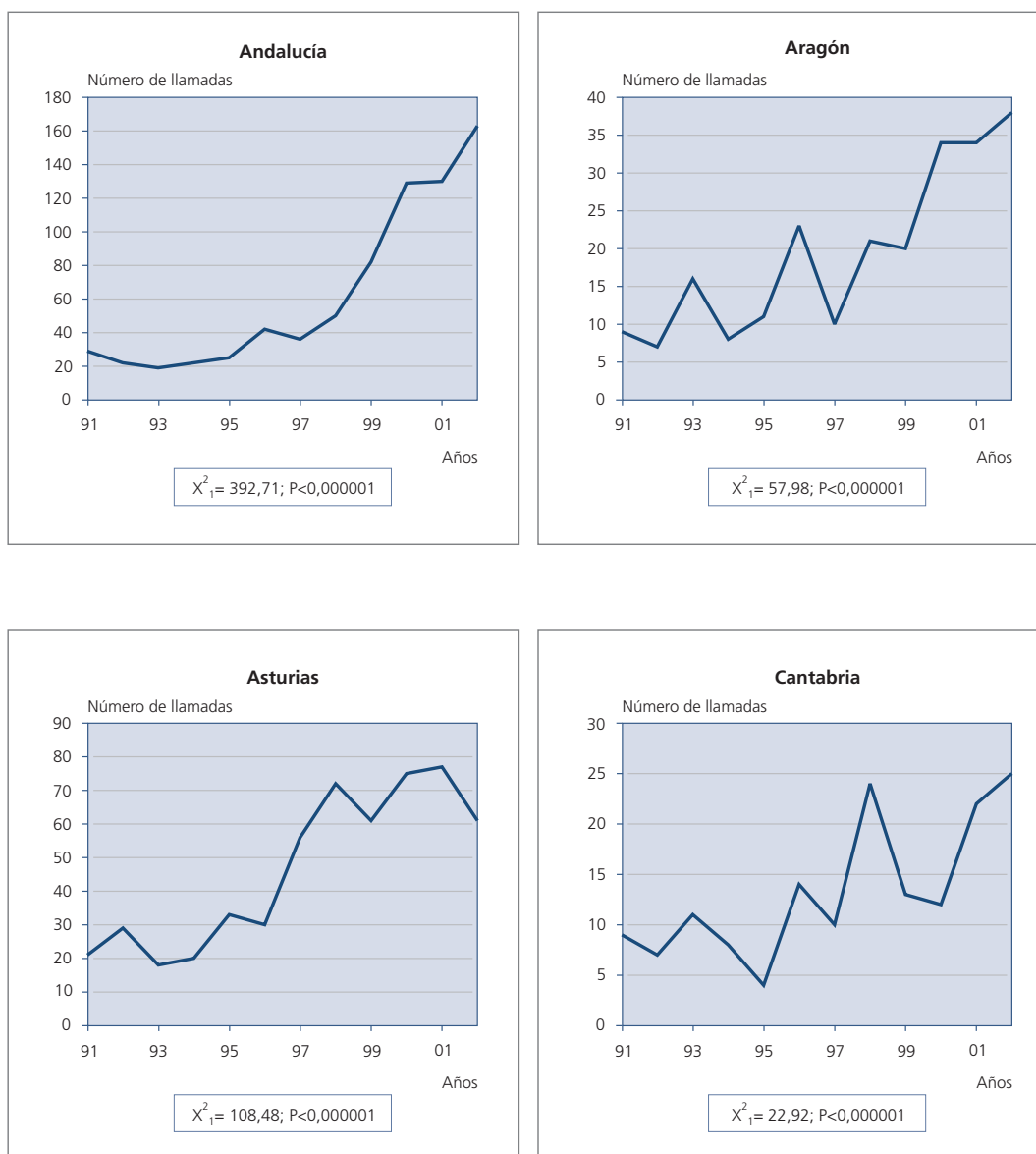
**GRÁFICA 3**  
**EVOLUCIÓN DE LAS LLAMADAS POR AÑOS EN LAS COMUNIDADES QUE NO HAN REALIZADO**  
**EL CONVENIO PARA EL SITTE**

(En línea discontinua se refleja la estimación del número de llamadas si el servicio se hubiera mantenido todo el año)



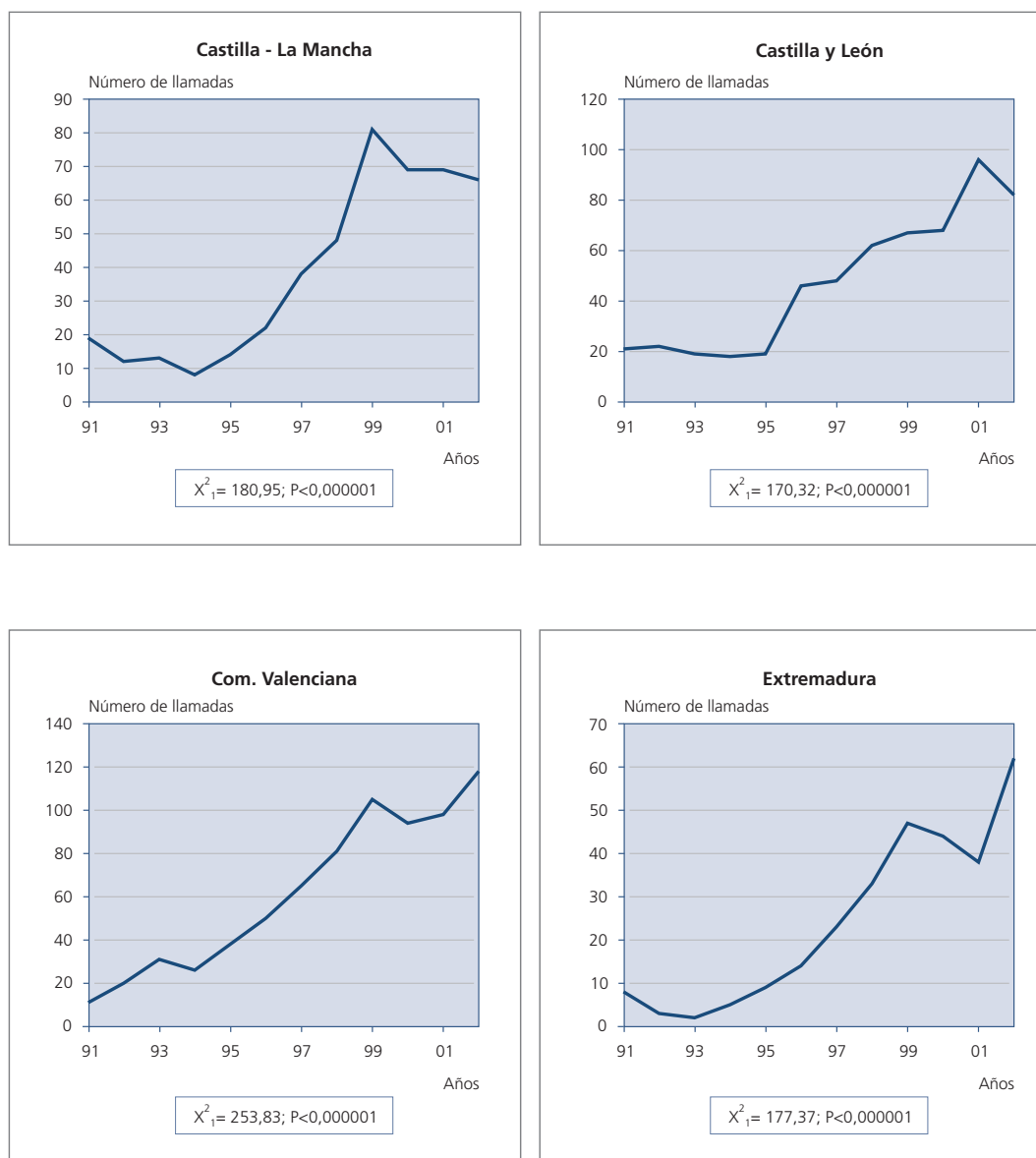
RESULTADOS DE LAS LLAMADAS RECIBIDAS POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATOGENOS ESPAÑOL (SITTE) Y POR EL SERVICIO DE INFORMACION TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE) DURANTE EL AÑO 2002

**GRÁFICA 4**  
**EVOLUCIÓN DE LAS LLAMADAS POR AÑOS EN LAS COMUNIDADES QUE HAN REALIZADO EL CONVENIO PARA EL SITTE**



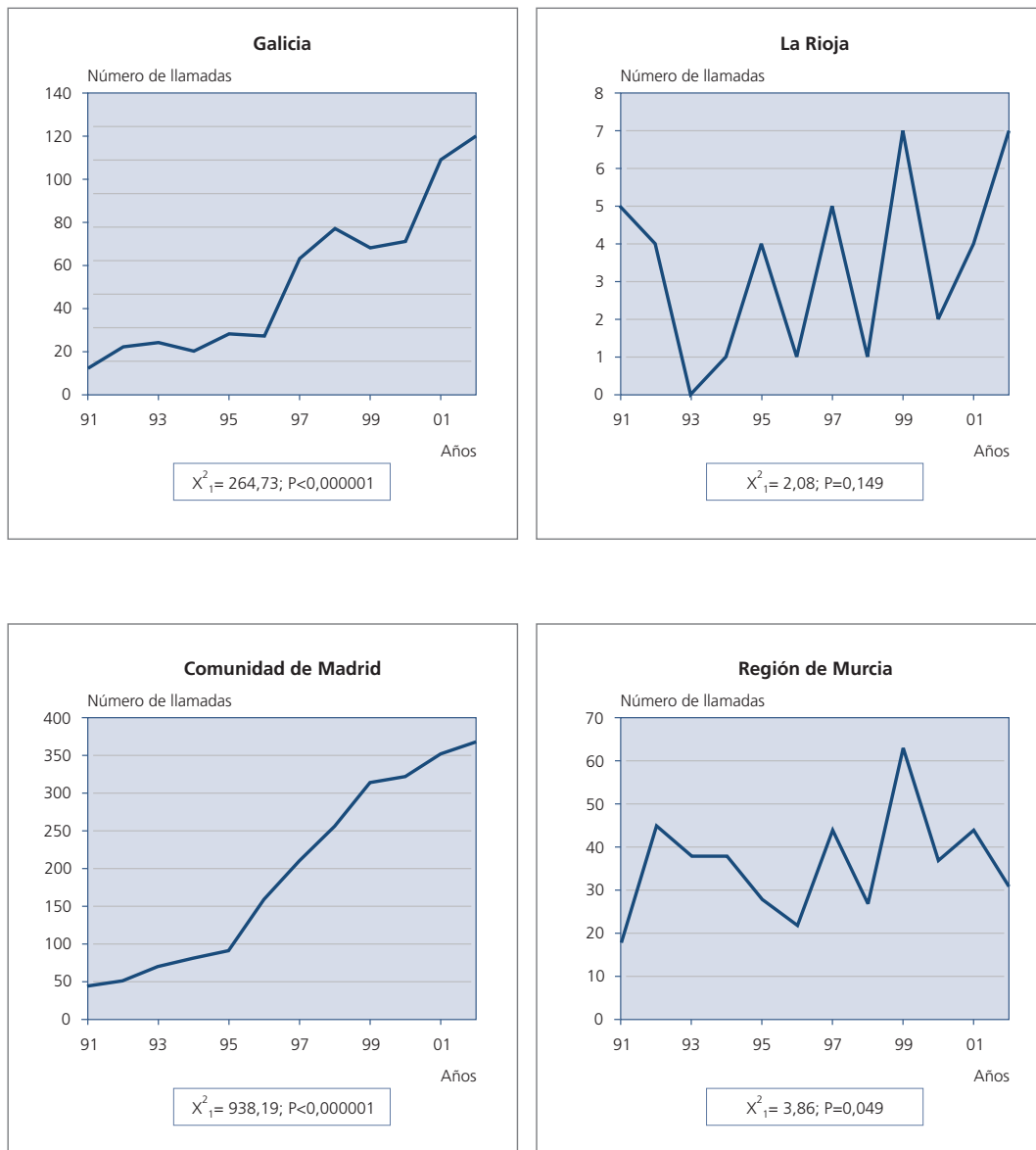
RESULTADOS DE LAS LLAMADAS RECIBIDAS POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATOGENOS ESPAÑOL (SITTE)  
Y POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE) DURANTE EL AÑO 2002

**GRÁFICA 5**  
**EVOLUCIÓN DE LAS LLAMADAS POR AÑOS EN LAS COMUNIDADES QUE HAN REALIZADO**  
**EL CONVENIO PARA EL SITTE**

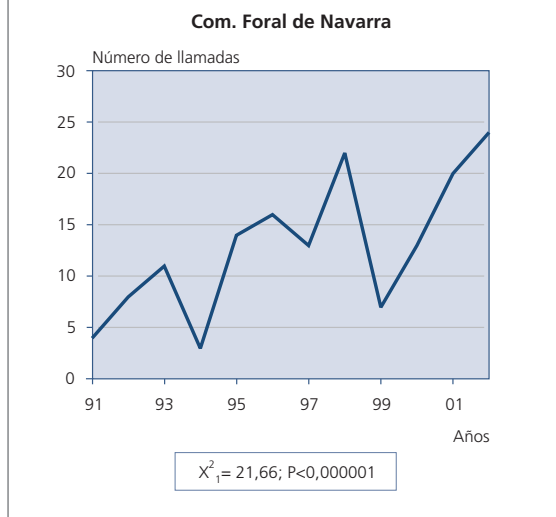


RESULTADOS DE LAS LLAMADAS RECIBIDAS POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATOGENOS ESPAÑOL (SITTE) Y POR EL SERVICIO DE INFORMACION TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE) DURANTE EL AÑO 2002

**GRÁFICA 6**  
**EVOLUCIÓN DE LAS LLAMADAS POR AÑOS EN LAS COMUNIDADES QUE HAN REALIZADO EL CONVENIO PARA EL SITTE**



GRÁFICA 7  
**EVOLUCIÓN DE LAS LLAMADAS POR AÑOS  
EN LAS COMUNIDADES QUE HAN REALIZADO  
EL CONVENIO PARA EL SITTE**



da durante el horario de funcionamiento (de 9 a 15 horas). Es de esperar, pues, que se vaya produciendo una tendencia hacia la estabilización, a menos que se pudiera ampliar el horario de atención de llamadas.

Todos estos hechos muestran que, como dijimos en la introducción, no sólo en el entorno médico, sino también en la población general, existe cada vez mayor preocupación por el cuidado de la gestación, y un mayor conocimiento de que ese cuidado debe iniciarse antes de que se produzca el embarazo y mantenerse hasta el parto.

Como conclusión, creemos que en casi la totalidad de las llamadas que se vienen recibiendo en el SITTE y SITE, se está favoreciendo la prevención primaria de los defectos congénitos, que es la mejor forma de propiciar una buena calidad de vida en el ser humano. Por tanto, si no cabe duda de que el rendimiento económico de esa prevención es altísimo, el humano es invaluable. Por ello, no queremos dejar de mostrar nuestra preocupación por el hecho de que existan zonas de nuestro país donde los profesionales de la salud no puedan contar con el apoyo de este servicio, sobre todo por aquellos que desarrollan su labor en atención primaria y por los que viven en las zonas rurales.

#### Referencias

Collier JM, Selmin O, Johnson PD, Runyan RB (2003): Trichloroethylene effects on gene expression during cardiac development. *Teratology* 67: 488-495

### ¡Los teléfonos del SITTE y del SITE han cambiado de nuevo!

Los nuevos números de teléfono son los siguientes:

Teléfono del SITTE: **91 822 24 35**

Teléfono del SITE: **91 822 24 36**

Sin embargo, de momento siguen operativos los números de teléfono empleados hasta ahora.



V.  
OTROS ASPECTOS

## NOTICIAS

### NOTICIAS DEL ECEMC

#### Convenios con las Comunidades Autónomas

Durante el año 2003 se formalizaron los convenios con las Comunidades. Todas menos cuatro firmaron dichos convenios. Por tanto, son 13 las Autonomías que están participando en la actividad del ECEMC y, aunque las ayudas económicas que se derivan de estos convenios son muy pequeñas, suponen una contribución imprescindible para poder seguir realizando esas acciones. Sin embargo, existen variaciones en cuanto a las actividades que se incluyen en el convenio de cada Comunidad como se indica a continuación:

1. **Andalucía:** SITTE
2. **Aragón:** SITTE, Citogenética de alta resolución y Registro de defectos congénitos
3. **Principado de Asturias:** SITTE y Citogenética de alta resolución
4. **Cantabria:** SITTE, Citogenética de alta resolución y Registro de defectos congénitos
5. **Castilla y León:** SITTE, Citogenética de alta resolución y Registro de defectos congénitos
6. **Castilla-La Mancha:** SITTE, Citogenética de alta resolución y Registro de defectos congénitos
7. **Extremadura:** SITTE, Citogenética de alta resolución y Registro de defectos congénitos
8. **Galicia:** SITTE, Citogenética de alta resolución y Registro de defectos congénitos
9. **La Rioja:** SITTE, Citogenética de alta resolución y Registro de defectos congénitos
10. **C. de Madrid:** SITTE, Citogenética de alta resolución y Registro de defectos congénitos
11. **C. de Murcia:** SITTE, Citogenética de alta resolución y Registro de defectos congénitos
12. **C. F. de Navarra:** SITTE, Citogenética de alta resolución y Registro de defectos congénitos
13. **C. Valenciana:** SITTE, Citogenética de alta resolución y Registro de defectos congénitos

#### PROYECTOS DEL CIAC. EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUADA

Para el año 2004, se proyecta realizar los siguientes seminarios:

#### 1. Sobre la Anomalía de Möebius

Programa provisional:

- I. Introducción y origen embriológico
- II. Concepto de síndrome y secuencia. Problemas diagnósticos
- III. Tipos de presentación clínica de esta anomalía.
- IV. Evaluación de las posibles causas.
- V. Manejo del paciente e información a la familia

#### 2. Sobre Errores de la morfogénesis (Dismorfología)

Programa provisional:

- I. Introducción: Evolución de los conocimientos sobre los errores de la morfogénesis humana.
- II. Conceptos y tipos de errores de la morfogénesis.
- III. Tipos de presentación clínica.
- IV. Defectos de Zona de Desarrollo.
- V. Delineamiento clínico de síndromes. Implicaciones de los estudios de genética molecular.

Estos seminarios tendrán una duración de una tarde. Para más información llamar al teléfono 91 822 24 24.

### NOTICIAS CANDENTES

#### 1. Ventaja selectiva de las mutaciones patogénicas de origen paterno.

Hemos seleccionado este artículo de Goriely y cols. [2003], publicado en el número del 1 de agosto de la revista **Science**, por la novedad que implica sobre los conceptos clásicos y las potenciales implicaciones para el asesoramiento genético.

Es sabido que la frecuencia de mutaciones parece ser mayor en los gametos masculinos que en los femeninos y que esa frecuencia se incrementa con el aumento de la edad del padre. Este incremento se ha venido atribuyendo a una acumulación de errores de la replicación del ADN, o a deficiencias en su proceso de reparación. Goriely y cols. [2003], partiendo de la relación mutaciones-edad paterna, presentan un método para cuantificar las sustituciones en el nucleótido 755 del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) en el espermatozoides. Estudian los niveles

de la mutación en tres grupos: padres no afectados de niños con síndrome de Apert, individuos sanos y hombres sanos sin historia familiar de síndrome de Apert. Basados en los resultados concluyen que el factor fundamental que subyace en el efecto de la edad paterna, no es la acumulación de errores de la replicación o de una deficiencia en el proceso de reparación, sino una selección positiva de ciertas mutaciones muy infrecuentes. Desde la perspectiva molecular, su estudio sugiere que la selección actúa mediante una ganancia de función dominante de la proteína codificada.

Estos autores consideran que las mutaciones del FGFR2, aunque tienen un efecto adverso sobre el desarrollo del embrión, paradójicamente son enriquecedoras porque confieren una ventaja selectiva a las espermatogonias en las que se producen. Como ellos mismos comentan, sus resultados son un ejemplo de un tipo de conflicto evolutivo (que es diferente del conocido como "meiotic drive"), por el que una mutación que es adversa para el organismo puede ser ventajosa en el contexto de las células del testículo, lo que va a dar lugar a diferencias en la frecuencia mutacional entre los dos sexos.

Creemos que estos resultados son muy importantes, no sólo para la información sobre los riesgos que se debe dar a las parejas, sino porque muy posiblemente van a tener muchas más implicaciones para la investigación tanto biológica como médica. De hecho, Goriely y cols. [2003] ofrecen una metodología que podría ser aplicada al estudio de otros tipos de mutaciones, lo que abre nuevas perspectivas en estas áreas de investigación.

### Referencias

Goriely A, Gilean AT, McVean T, Røjmyr M, Ingemarsson B, Wilkie OM (2003): Evidence for selective advantage of pathogenic FGFR2 mutations in the male germ line. *Science* 301:643-646.

## 2. Vitamina B12 y prevención de defectos del tubo neural (DTN)

Aunque ya hace años que se viene sugiriendo que la suplementación con ácido fólico debe hacerse junto con vitamina B12 [Czeizel, 1999], esta norma no ha sido aún aplicada, al menos en los lugares (como España) donde, para la prevención de DTN, no se suelen utilizar preparados multivitamínicos que incluyan dosis adecuadas de ácido fólico. Sin embargo, existen cada vez más trabajos que demuestran que la vitamina B12 es un factor relacionado con los DTN en forma independiente al ácido fólico [Kirke y cols., 1993; Van der Put y cols., 1997; Steen y cols., 1998].

Como la vitamina B12 (cobalamina), es un cofactor para la metilación de la homocisteína, Afman y cols., en un

reciente trabajo [2001], consideran que los niveles elevados de homocisteína que se observan en las madres de los niños con DTN, podrían también ser debidos a un descenso de los niveles celulares de B12. En dicho trabajo realizan un estudio en madres de niños con DTN y madres controles, y observan que niveles bajos de vitamina B12 en las madres incrementan el riesgo para DTN, y concluyen que la suplementación debe realizarse con ácido fólico y vitamina B12.

Aunque Ray y Blom [2003], analizando todos los trabajos publicados observan resultados diferentes, nos ha parecido importante destacar este aspecto por varios motivos: En primer lugar porque en nuestro país son aún muy pocas las mujeres que están tomando ácido fólico a las dosis adecuadas y desde antes de estar embarazadas, como hemos podido constatar en un reciente estudio [Martínez-Frías y cols. En prensa]. En segundo lugar, porque no se está valorando la necesidad del uso de otras vitaminas que, además, está mostrando una tendencia de descenso en los últimos años. Este aspecto nos preocupa, no sólo porque algunas pueden disminuir el riesgo para DTN (como la vitamina B12), sino porque sus deficiencias pueden dar lugar a otros problemas en el embrión y feto.

### Referencias.

Afman LA, Van der Put NMJ, Thomas CMG, Trijbels JMF, Blom HJ (2001): Reduced vitamin B12 binding by transcobalamin II increases the risk of neural tube defects. *QJ Med* 94:159-166.

Czeizel A (1999): Folic acid fortification and supplementation. *Am J Med Genet* 82:362.

Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM (1993): Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *QJ Med* 86:703-708.

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E. Análisis de la situación en España sobre el consumo de ácido fólico/folinato cálcico para la prevención de defectos congénitos. *Med Clin* [en prensa]

Ray JG, Blom HJ (2003): Vitamin B12 insufficiency and the risk of neural tube defects. *QJ Med* 96:289-295.

Steen MT, Boddie AM, Fisher AJ, y cols. (1998): Neural-tube defects are associated with low concentrations of cobalamin (vitamin B12) in amniotic fluid. *Prenat Diagn* 18:545-555.

Van der Put NM, Thomas CM, Eskes TK, y cols. (1997): Altered folate and vitamin B12 metabolism in families with spina bifida offspring. *QJ Med* 90:505-510.

## FUNDACIÓN 1000 SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS

En la última reunión del Patronato de la "Fundación 1000, para la investigación sobre defectos congénitos" se acordó modificar el nombre de la Fundación quitando "para la investigación" con objeto de que sea más corto y fácil.

## NOTICIAS

Aunque la Fundación 1000 sigue recibiendo aportaciones económicas de la población, y sigue incrementando el número de socios fijos con aportaciones anuales, éstos aún no llegan a 500.

Es tan poco lo que se pide y tan importante la labor que se desarrolla con esas aportaciones, que desde aquí queremos hacer una petición a los lectores de este Boletín para que se hagan socios fijos de la Fundación. Con

su contribución (que puede ser desde tan sólo 6€ al año, como se indica en la hoja adjunta de domiciliación), estarán ayudando a que se siga manteniendo la investigación cuyos resultados les hacemos llegar cada año, en un intento de que puedan ser utilizados en sus actividades profesionales, para propiciar que los niños nazcan sanos. Este es el lema y el objetivo de la Fundación 1000.

**Si le parece que la investigación que está llevando a cabo el ECEMC y sus resultados son de utilidad para usted y para la sociedad, con una pequeña aportación puede participar en su mantenimiento**

**HÁGASE SOCIO DE LA FUNDACIÓN 1000  
SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS**

Si desea hacerlo **desde su Banco o Caja, el número de la cuenta es: 0049-0001-59-281-001010 3**

## ORDEN BANCARIA PARA COLABORAR CON LA FUNDACIÓN 1000 PARA LA INVESTIGACIÓN SOBRE DEFECTOS CONGENITOS

**Sr. Director del Banco/Caja** .....

Le ruego abone la cantidad que les indico en este impreso de domiciliación a la cuenta abajo especificada, y con cargo a mi cuenta número:

-----	-----	--	-----
Entidad	Sucursal	D.C.	Nº de Cuenta

**INGRESAR en: FUNDACIÓN 1000,**

En **cualquier oficina del SCH en la cuenta 1010-3 de la Sucursal 0001.**

Si desea hacerlo **desde su Banco o Caja, el número de la cuenta es: 0049-0001-59-281-001010 3.**

**Cta. 0049-4685-04-2793012120 del SCH**

c/ Hilarión Eslava, 26. 28015 - Madrid.

### CANTIDAD A INGRESAR

**Colaborador** de la FUNDACIÓN 1000 (entre 6 y 100 euros): ..... Euros al año  
**Protector** (entre 101 y 600 euros): ..... Euros al año  
**Patrocinador** (más de 600 euros): ..... Euros al año  
**Amigo** ..... Euros por una sola vez

Atentamente (Firma)

En caso de abonos anuales, indicar el mes en que debe efectuarse el cobro: .....

Nombre y apellidos o razón social: .....

N.I.F./C.I.F.: .....

Dirección: .....

Población: ..... Provincia: .....

Código postal: .....

Tel.: (.....) ..... FAX: (.....) .....

**Enviar esta orden bancaria a: Dra. M<sup>a</sup> Luisa Martínez-Frías, Facultad de Medicina, Universidad Complutense,  
28040 - Madrid**



**VI.  
PUBLICACIONES DEL ECEMC  
EN 2002 Y 2003**

---

## PUBLICACIONES DEL ECEMC EN 2002 Y 2003

Las publicaciones han sido ordenadas por año de publicación, y separando las publicaciones en español y las publicaciones en inglés. La numeración de las publicaciones es correlativa a lo largo de los años, siguiendo el orden alfabético de primeros autores. Las publicaciones de años anteriores pueden consultarse en los Boletines del ECEMC publicados en 2002 y 2000.

### PUBLICACIONES EN ESPAÑOL

#### Año 2002

**214.** Bermejo E, Martínez-Frías ML (2002): Defectos congénitos oculares: Algunos aspectos clínicos y epidemiológicos. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:43-48.

**215.** González de Dios J, Martínez-Frías ML, Arroyo Carrera I, Fondevilla Sauci J, Sanchis Calvo A, Hernández Ramón F, Martínez Guardia N, García González MM (2002): Importancia diagnóstica de los signos de hipocinesia fetal en la atrofia muscular espinal de presentación neonatal. An Esp Pediatr 56:233-240.

**216.** Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2002): Defecto de la Zona de Desarrollo primaria del esqueleto axial (Síndrome de Jarcho-Levin, "Fenotipo Jarcho-Levin"). Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:2-8.

**217.** Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez L, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E (2002): Aspectos clínico-epidemiológicos. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:14-26.

**218.** Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez L, Rodríguez-Pinilla E, Blanco M, Foguet A, Goñi C, Sanchis A, Ayala A, Cuevas L, López F (2002): Síndromes muy poco frecuentes. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:27-31.

**219.** Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Sanchis A (2002): Porcentaje de la recurrencia de los defectos del tubo neural (DTN) y sus frecuencias en España: Evolución temporal de las mis-

mas y sus posibles causas. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:36-42.

**220.** Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Dequino G (2002): Prevención primaria de defectos del tubo neural: ¿Ácido fólico o ácido levofolínico?. Med Clin 118:358-359.

**221.** Mejías Pavón C, Rodríguez-Pinilla E, Fernández Martín P, Dequino GV, Rato Barrio B, Martínez-Frías ML (2002): Resultados de las llamadas recibidas por el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITE) y por el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE) durante el año 2001. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:98-103.

**222.** Prieto L, Prieto D (2002): Conceptos básicos sobre metodología bioestadística: Aclaración sobre los términos proporciones, frecuencias relativas, porcentajes y riesgos relativos. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:34-35.

**223.** Rodríguez Pinilla E, Bermejo E, Cuevas L, Mejías C, Martínez-Frías ML (2002): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España durante el periodo 1980-2001. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:56-95.

**224.** Rodríguez L, López F, Mansilla E, Martínez-Frías ML (2002): Resultados del laboratorio de citogenética del ECEMC del año 2001. Nuevas técnicas de FISH y su implicación clínica. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:9-13.

**225.** Rodríguez L, López F, Mansilla E, Martínez-Frías ML (2002): Trisomía 22: Hallazgos ecográficos precoces (Carta al Director). Prog Diag Prenat 14:17-20

**226.** Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, Dequino GV, Fernández Martín P, Martínez-Frías ML (2002). Utilización de Corticosteroides por vía tópica durante la gestación. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:49-54.

**227.** Sanchis Calvo A, Martínez-Frías ML (2002): Comparación de las características epidemiológicas de los defectos del tubo neural clasificados según el fallo de los distintos puntos de cierre. An Esp Pediatr 57:457-465.

#### Año 2003

**228.** 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.

## PUBLICACIONES EN INGLÉS

### Año 2002

**169.** Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2002): Reply to the research letter by Bohring-"OEIS Complex, VATER, and the ongoing difficulties in terminology and delineation". (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 107:77.

**170.** Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L (2002): Epidemiological evidence that Maternal Diabetes does not appear to increase the risk for Down Syndrome. *Am J Med Genet* 112:335-337.

**171.** Martínez-Frías ML, Rodríguez L, López F, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2002): Nowadays it is preceptive to perform chromosomal studies with high resolution G-bands and FISH techniques when necessary. (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 108:254.

**172.** Rodríguez L, Cuadrado Pérez I, Herrera Montes J, Lorente Jarrero ML, López Grondona F, Martínez-Frías ML (2002): Terminal deletion of the chromosome 7(q36-qter) in an infant with sacral agenesis and anterior myelomeningocele. *Am J Med Genet* 110:73-77.

**173.** Rodríguez L, López F, Paísán L, Portugués De La Red M del M, Ruiz AM, Blanco M, Antelo Cortizas J, Martínez-Frías ML (2002): Pure partial trisomy 7q: Two new patients and review. *Am J Med Genet* 113:218-224.

**174.** Wang R, Martínez-Frías ML, Graham JM (2002): Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: A case-based and case-control approach. *J Pediatrics* 141:611-617.

### Año 2003

**175.** Arroyo Carrera I, Pitarch V, García MJ, Barrio AR, Martínez-Frías ML (2003): Unusual congenital abdominal wall defect and review. *Am J Med Genet* 119A:211-213.

**176.** Frías JP, Martínez-Frías ML, Frías PA, Frías JL (2003): Obesity increases the risk of congenital heart defects in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 46:A66(184).

**177.** Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2003): Incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Ontario, Canada. (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 116A:101.

**178.** Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L (2003): Response to Dr. Narchi's comments on "Epidemiological evidence that maternal diabetes does not appear to increase the risk for Down syndrome" (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 121A:191-192.

**179.** Rodríguez L, Martínez Guardia N, Herens C, Jamar M, Verloes A, López F, Santos Muñoz J, Martínez-Frías ML (2003): Subtle trisomy 12q24.3 and subtle monosomy 22q 13.3: Three new cases and review. *Am J Med Genet* 122A:119-124.

**180.** Wilcken B, Bamforth F, Li Z, Zhu H, Ritvanen S, Redlund M, Stoll C, Alembik Y, Dott B, Czeizel AE, Gelman-Kohan Z, Scarano G, Bianca S, Ettore G, Tenconi R, Bellato S, Scala I, Mutchinick OM, López MA, De Walle H, Hofstra R, Joutchenko L, Kavteladze L, Bermejo E, Martínez-Frías ML, Gallagher M, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiaco P, Andria G, Botto LD (2003): Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): Findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet* 40:619-625.



**VII.  
EQUIPO DE COLABORADORES  
DEL GRUPO PERIFÉRICO DEL ECEMC  
EN EL AÑO 2003**

---

## EQUIPO DE COLABORADORES DEL ECEMC EN 2003\*

\* En esta lista se incluyen los colaboradores que figuran en la última Hoja de Actualización de Datos enviada al ECEMC por los responsables de la colaboración en cada hospital participante. Los responsables de cada hospital aparecen subrayados en la lista.

### ANDALUCÍA

Aceituno Velasco, L.	Huércal-Overa
Amselem Moryuself, E.	Cabra
Ananías Sotelo, E.A.	Antequera
Barcia Ruiz, J.M.	Cabra
Barqueros Ramírez, A.	Huércal-Overa
Broncano Lupiañez, S.	Motril
Camino León, R.	Cabra
Cañizares Molle, J.C.	Puerto Real
Cañuelo Ruiz	Antequera
Casanova Bellido, M.	Puerto Real
Casanova Román, M.	La Línea
Colli Lista, G.	La Línea
<u>Cózar Olmo, J.A.</u>	<u>Huércal-Overa</u>
Cruz Morgado, D. de la	Cabra
Cuenca Burgos, M.	Huércal-Overa
Díaz Torres, M.J.	Huércal-Overa
<u>Fernández Gómez, E.</u>	<u>Antequera</u>
Fernández Segura, E.	Motril
<u>Gomar Morillo, J.L.</u>	<u>La Línea</u>
Gómez Vida, J.M.	Motril
Jover Oliver, J.M.	La Línea
<u>Lara Palma, A.</u>	<u>Ubeda</u>
Martín García, J.A.	Motril
Mascort Vaca, G.	Cabra
Miranda Valdivieso, M.	Antequera
Morcillo García, L.	Ubeda
Pozo Guisado, N. del	Puerto Real
Quesada Hurtado, J.	Huércal-Overa
Ramos García	Antequera
Ríos Hurtado, J.M.	La Línea
<u>Rodríguez Leal, A.</u>	<u>Motril</u>
Rodríguez Zaráuz, R.	Huércal-Overa
Sánchez García, F.	Huércal-Overa

### Tapia Barrios, J.M. de

Torres Torres, A.  
Trillo Belizón, C.  
Valdivia Bautista, L.  
Valenzuela Soria, A.  
Vázquez Navarrete, S.

### Puerto Real

Ubeda  
Motril  
Cabra  
Motril  
La Línea

### ARAGÓN

Azanza Montull, C.	Huesca
Bernues Pérez, A.	Huesca
Bustillo Alonso, M.	Barbastro
<u>Calvo Aguilar, M.J.</u>	<u>Barbastro</u>
Carrasco Almazor, J.	Barbastro
Erdozaín Rodríguez, G.	Barbastro
Labay Matías, M.	Teruel
Lacasa Arregui, A.	Huesca
Martín Calama, J.	Teruel
Miguel, C. de	Teruel
<u>Muñoz Albillos, M.S.</u>	<u>Teruel</u>
<u>Oliván del Cacho, M.J.</u>	<u>Huesca</u>
Sierra Sirvent, J.	Barbastro
Valero Adán, M.T.	Teruel
Valle, F.	Teruel

### PRINCIPADO DE ASTURIAS

Aldecoa Alvarez, B.	Coaña
Alvarez Pérez, R.	Coaña
Alonso de la Campa, J.M.	Avilés
Alonso Montero, A.	Riaño
Argüelles Fernández, J.	Cangas del Narcea
Camblor Alonso, L.A.	Cangas del Narcea
Cerezo Pancorbo, J.M.	Riaño
Claros González, I.	Cangas del Narcea
Díaz Solís, J.C.	Coaña
Díez Huerga, M.J.	Coaña

Domínguez Iglesias, F.	Riaño	Moral García, R. del	Manacor
<u>Espinosa Pérez, M.J.</u>	<u>Riaño</u>	Pinzón	Manacor
Fernández González, P.	Cangas del Narcea	Pons	Manacor
Franganillo Fernández, A.	Riaño	Sotto, de	Manacor
García-Sáez	Avilés		
García Álvarez, E.	Coaña	<b>CANARIAS</b>	
García Amorín, Z.A.	Riaño	<u>López Mendoza, S.</u>	<u>Tenerife</u>
García-N. Fernández, M.	Riaño	Luis Escudero, J.F. de	Tenerife
Gasch López, M.J.	Coaña	Sierra, N.	Tenerife
González Martínez, C.	Cangas del Narcea	Trujillo Armas, R.	Tenerife
Haro de los Monteros, N.	Avilés		
Hernando Mayor, J.C.	Avilés	<b>CANTABRIA</b>	
Junco Petremet, P.	Riaño	Arce García, J.L.	Santander
Lastra Areces, B.	Cangas del Narcea	Cagigas Daza, P.	Laredo
López Vázquez, A.	Coaña	<u>Canduela Martínez, V.</u>	<u>Laredo</u>
Loza Cortina, C.	Coaña	Docio Nieto, S.	Laredo
Maroto Páez, R.	Coaña	<u>Gómez-Ullate Vergara, J.</u>	<u>Santander</u>
Martín García, M.A.	Avilés	Juliani Morencos, J.	Santander
Martínez Vales, M.T.	Avilés	Mongil Ruiz, I.	Laredo
Mastache de la Peña, C.	Coaña	Serna, E. de la	Santander
Méndez Álvarez, J.R.	Riaño		
Menéndez Fernández, C.L.	Avilés	<b>CASTILLA-LA MANCHA</b>	
Monreal Pérez, A.	Avilés	Alvarez Estrada, P.	Guadalajara
Monte Colunga, C.	Avilés	Anaya, F.	Ciudad Real
Pérez Cuesta, J.M.	Avilés	Baquero Cano, M.	Albacete
Pérez Iglesias, R.	Avilés	Carazo Marín, A.	Valdepeñas
Poveda Jareño, J.	Coaña	Carrascosa Romero, C.	Albacete
Quiles Masip, A.	Riaño	Condado Sánchez-Rojas, I.	Ciudad Real
<u>Ramos Pérez, A.</u>	<u>Coaña</u>	Crespo Alonso, A.	Toledo
<u>Riaño Galán, I.</u>	<u>Cangas del Narcea</u>	Cruz Avilés, E.	Puertollano
Sáenz de Santamaría, I.	Cangas del Narcea	Estévez Molinero, F.	Toledo
Sánchez Martínez, P.	Cangas del Narcea	<u>Félix Rodríguez, V.</u>	<u>Toledo</u>
<u>Suárez Menéndez, M.E.</u>	<u>Avilés</u>	Galiana Fernández, E.	Ciudad Real
Suárez Tomás, J.I.	Avilés	García-Pardo Recio, J.G.	Valdepeñas
Vázquez Fernández, J.A.	Avilés	<u>García García, A.</u>	<u>Guadalajara</u>
Velasco Alonso, J.	Avilés	García Martínez, M.J.	Cuenca
		Giralt Muiñas, P.	Ciudad Real
<b>ISLAS BALEARES</b>		<u>Huertas Camacho, H.</u>	<u>Valdepeñas</u>
Agüera Ortiz, J.	Manacor	Jiménez Bustos, J.M.	Guadalajara
Alcover Barrachina, I.	Manacor	Jiménez Martínez, J.	Guadalajara
Aleman Masia	Manacor	<u>López Gómez, J.M.</u>	<u>Manzanares</u>
<u>Azúa de Brea, B.</u>	<u>Manacor</u>	López Lozano, Y.	Toledo
Barber Marrero, M.	Manacor	Márquez Moreno, M.D.	Toledo
Bolívar Fenollosa, M.A.	Manacor	Márquez de la Plata, M.A.	Ciudad Real
<u>Calvo Pérez, A.</u>	<u>Manacor</u>	Martínez Gutiérrez, A.	Albacete
Cerdan Darder, C.	Manacor	Medina Monzón, C.	Albacete
Eguiluz Gutiérrez-B, I.	Manacor	Moraleda Bocanegra, J.M.	Ciudad Real
Grau Alonso, S.	Manacor	Moreno del Prado, J.C.	Toledo
Gómez Montes, X.	Manacor	Pantoja Bajo, A.	Toledo
<u>Gómez Sabrido, F.</u>	<u>Mahón</u>	Pareja Grande, J.	Puertollano
Jiménez, I.	Manacor	Peral Parrado, M.V.	Toledo



**EXTREMADURA**

Arroyo Carrera, I. Cáceres  
 Barrio Sacristán, R.A. Cáceres  
 Calderón, J.L. Coria  
 Cardesa García, J.J. Badajoz  
 Carretero Díaz, V. Cáceres  
 Casas Gómez, J. Navalmoral de la Mata  
 Cimadevilla Sánchez, C.E. Cáceres  
 Contreras Suay, J. Coria  
 Galán Gómez, E. Badajoz  
 García García, M.J. Cáceres  
 García Jiménez, J.L. Navalmoral de la Mata  
 García Morán, A.M. Coria  
 Gómez Martín, H. Llerena  
 Hernández Rastrollo, R. Badajoz  
 López Cuesta, M.J. Cáceres  
 Lozano Rodríguez, J.A. Coria  
 Martínez Garrido, J.P. Llerena  
 Martínez Tallo, M.E. Badajoz  
 Rabadán Pérez de León, P. Llerena  
 Relea Calatayud, M.F. Llerena  
 Rivero Rubio, V. Coria  
 Rodríguez Martín, A. Navalmoral de la Mata  
 Rota Zapata, L. Navalmoral de la Mata

**GALICIA**

Abadi Abadi, A. Burela  
 Antelo Cortizas, J. Vigo  
 Blanco García, M. Vigo  
 Cabaleiro Mojón, E. El Ferrol  
 Castro Aguiar, S. El Ferrol  
 Dafonte Liñeira, M.J. Burela  
 Fernández Prieto, R. El Ferrol  
 Martínez Fernández, M.A. Vilagarcía de Arousa  
 Muñiz Lorenzo, I. Vilagarcía de Arousa  
 Ocampo Cardalda, S. Vigo  
 Pato Gundín, J. El Ferrol  
 Rodicio García, M. Burela  
 Rodríguez Sáez, M.J. Burela  
 Serantes Souto, R. Vilagarcía de Arousa  
 Silveira Cancela, M. Burela

**LA RIOJA**

Alonso Tomás, L. Logroño  
 Castiella Herrero, J. Calahorra  
 Cristobal Navas, C. Calahorra  
 Cucalón Manzanos, F. Logroño  
 Garijo Ayesterán, C. Calahorra

**COMUNIDAD DE MADRID**

Arregui Sierra, A. Leganés

Ayala Garcés, A. Madrid  
 Ayuso, C. Madrid  
 Colombo Marro, A. Madrid  
 Conde Oviedo, J.F. Madrid  
 Díaz Recasens, J. Madrid  
 Gallego, S. El Escorial  
 Gámez Alderete, F. Leganés  
 García San Miguel, M. Boadilla del Monte  
 García-Sicilia López, A. Madrid  
 Laverzolo Ivars, J.L. Madrid  
 Leal Orozco, A. Madrid  
 Lorda Sánchez, I. Madrid  
 Martín Sanz, F. Madrid  
 Martínez Guardia, M.N. Leganés  
 Montesinos, M. Madrid  
 Moreno El Escorial  
 Pérez Sheriff, V. Madrid  
 Posada Sánchez, M. El Escorial  
 Ramos, C. Madrid  
 Río Ganuza, A. del Madrid  
 Robles Cascallar, P. El Escorial  
 Rodríguez Cimadevilla, J. El Escorial  
 Ruiz Moreno, M. Madrid  
 Salamanca Mucientes, F. El Escorial  
 Sánchez de León, L. Boadilla del Monte  
 Santos, T. Madrid  
 Santos Muñoz, M.J. Leganés  
 Saucedo López, F. Madrid  
 Suárez, A. Madrid  
 Vela, M. Madrid  
 Zamora Flores, E. Madrid

**REGIÓN DE MURCIA**

Bastida Sánchez, E. Murcia  
 Borrajo Guadarrama, E. Murcia  
 Brea Lamas, A. Murcia  
 Contessotto Spadetto, C. Santiago de la Ribera  
 Díez Lorenzo, P. Santiago de la Ribera  
 Escudero, F. Murcia  
 Galindo Anaya, M. Murcia  
 García de León González, R. Yecla  
 Garnica Martínez, B. Murcia  
 Gómez Ortigosa, M.A. Murcia  
 González-Moro Prats, L. Yecla  
 Gutiérrez Sánchez, J.D. Santiago de la Ribera  
 Hernández Ramón, F. Murcia  
 Lillo Jiménez, T. Santiago de la Ribera  
 López Soler, J.A. Lorca  
 Martín Caballero, J.M. Murcia  
 Martín Fernández-M, D. Murcia  
 Martínez Romero, M. Murcia

## EQUIPO DE COLABORADORES DEL ECEMC EN 2003

Martínez Rubio, M.C. Murcia  
 Mercader Rodríguez, B. Yecla  
 Pastor Vivero, D. Murcia  
Peñas Valiente, A. Yecla  
 Rodríguez García, J. Murcia  
 Romero Caballero, M.D. Lorca  
Rubio Pérez, M.J. Murcia  
 Sánchez López, M.P. Murcia  
 Téllez Martínez, C. Murcia

**COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA**

Egüés Jimeno, J. Pamplona  
 Martínez Cirauqui, D. Pamplona  
 Mendivil Dacel, C. Pamplona

**PAÍS VASCO**

Albisu Andrade, Y. San Sebastián  
 Alvarez Leal, C. Zumárraga  
 Arena Anxotegui, J. San Sebastián  
 Arranz Arana, L. Zumárraga  
 Arrate Zugazabeitia, J. Basurto  
 Barduni Cardon, E. Zumárraga  
 Collado Espiga, V. San Sebastián  
 Delgado Rubio, A. Basurto  
 Echániz Urcelay, I. Basurto  
 Echeverría Lecuona, J. San Sebastián  
 Etxániz Urcelay, I. Zumárraga  
Lertxundi Etxebarria, M.M. Zumárraga  
Paisán Grisolia, L. San Sebastián  
 Palacios López, M. Zumárraga  
Pérez Fernández, J.L. Basurto  
 Pérez Sáez, A. Zumárraga  
 Rey Otero, A. San Sebastián  
 Ruiz Benito, A.M. San Sebastián  
 Saitúa Iturriaga, G. Basurto  
 Usatorre Aranzabal, M. Zumárraga  
 Zuazo Zamalloa, E. Zumárraga

**COMUNIDAD VALENCIANA**

Alvarez Angel, V. Valencia  
Andrés Celma, M. Valencia  
 Andreu Alapont, E. Requena  
 Ardid Encinar, M. Vila-Real  
 Belda Galiana, I. Ontinyent  
 Belenguer Rodrigo, M.J. Valencia  
 Benlloch Munchanal, M.J. Denia  
Beseler Soto, B. Denia  
 Bonet Arzo, J. Vila-Real  
 Brines Solanes, J. Valencia  
 Calvo Rigual, F. Xátiva

Cambra Sirera, J. Xátiva  
 Canosa, C.A. Valencia  
 Castillo Villaescusa, C. del Valencia  
Climent Alberola, S. Xátiva  
Climent Alberola, S. Ontinyent  
 Colomer Pellicer, J. Vila-Real  
 Díaz-Delgado Peñas, R. Requena  
 Escario Ponsoda, V. Alicante  
 Ferrer Ripollés, V. Ontinyent  
 Fons Moreno, J. Valencia  
 Galiano, J. Alicante  
 García Avilés, M.B. Alicante  
 García Martínez, V. Valencia  
García Vicent, C. Valencia  
González de Dios, J. Alicante  
Güemes Heras, J. Valencia  
 Hernández Marco, R. Valencia  
Jovani Casano, C. Vila-Real  
Martínez Carrascal, A. Requena  
 Micó Micó, A. Ontinyent  
 Moya Benavent, M. Alicante  
 Nieto García, A. Valencia  
 Ortega López, P. Vila-Real  
 Pantoja Martínez, J. Vial-Real  
 Paricio Talayero, J.M. Denia  
 Pérez Manjardín, E. Valencia  
 Picó Sirvent, L. Valencia  
 Pons Fernández, N. Valencia  
 Presencia Rubio, G. Xátiva  
 Reig Purón, M. Xátiva  
 Rocamora, V. Alicante  
 Rodríguez, B. Valencia  
 Rodríguez García, M.J. Requena  
 Roselló, P. Valencia  
 Sáenz González, P. Valencia  
 Sánchez Palomares, M. Denia  
Sanchis Calvo, A. Valencia  
 Santapáu Votá, J. Ontinyent  
 Santos Serrano, L. Denia  
 Simó Yordá, R. Valencia  
 Tato Eguren, E. Valencia  
 Terol Piqueras, J. Ontinyent  
 Vicente Rodríguez, N. Xátiva

**PRINCIPADO DE ANDORRA**

Aísa Pardo, E. Andorra  
 Carranz, M. Andorra  
 Estrada, J.M. Andorra  
 Medina Rams, M. Andorra

**VIII.**  
**CENTROS HOSPITALARIOS**  
**DE CADA COMUNIDAD AUTÓNOMA**  
**QUE PARTICIPAN EN EL ECEMC**

---

## CENTROS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2003)

Los centros aparecen ordenados por Comunidades Autónomas y, dentro de cada Autonomía, por el número asignado a cada hospital en el ECEMC, que aparece destacado en negrita. Se indican además los Servicios/Secciones que colaboran en cada hospital, y sus respectivos jefes. Los datos incluidos son los que figuran en la última Hoja de Actualización de Datos enviada al ECEMC por los responsables de la colaboración en cada hospital participante.

### CENTROS CON DATOS DISPONIBLES DURANTE EL PERIODO EN ESTUDIO (2002)

#### ANDALUCÍA

**36.** Servicio de Pediatría del Hospital General Básico de Antequera. ANTEQUERA (Málaga). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.

**62.** Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital S.A.S. de La Línea de la Concepción. LA LINEA DE LA CONCEPCION (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.L. Gomar Morillo. Jefe de Sección de Anatomía Patológica: Dra. S. Vázquez Navarrete.

**68.** Servicio de Pediatría del Hospital "Infanta Margarita". CABRA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Barcia Ruiz.

**76.** Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Naval de "San Carlos". SAN FERNANDO (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. P. Gutiérrez Barrio.

**79.** Servicio de Pediatría del Hospital General Básico. MOTRIL (Granada). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Leal.

**94.** Servicio de Pediatría del Hospital de Puerto Real. PUERTO REAL (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. M. Casanova Bellido.

**109.** Servicio de Pediatría del Hospital "San Juan de la Cruz". UBEDA (Jaén). Jefe de Servicio: Dra. A. Lara Palma.

**137.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital La Inmaculada. HUERCAL-OVERA (Almería). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Sánchez García. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. L. Aceituno Velasco.

#### ARAGÓN

**74.** Servicio de Pediatría del Hospital General "San Jorge". HUESCA. Jefe de Servicio: Dr. A. Lacasa Arregui.

**90.** Servicio de Pediatría del Hospital "Obispo Polanco". TERUEL. Jefe de Servicio: Dr. M. Labay Matías.

**91.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal de Barbastro. BARBASTRO (Huesca).

#### PRINCIPADO DE ASTURIAS

**17.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Comarcal de Jario. COAÑA (Asturias). Jefe de Sección de Pe-

diatría: Dr. C. Loza Cortina. Jefe de Sección de Ginecología y Obstetricia: Dr. R. Maroto Páez.

**53.** Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de "San Agustín". AVILES (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M.E. Suárez Menéndez. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. García-Sáez.

**55.** Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Quiles Masip. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dra. P. Junco Petremet.

**86.** Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Obstetricia y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Carmen y Severo Ochoa". CANGAS DEL NARCEA (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Riaño Galán. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J. Argüelles Fernández.

#### ISLAS BALEARES

**16.** Servicio de Pediatría del Hospital "Verge del Toro". MAHON (Balears). Jefe de Servicio: Dr. F. Gómez Sabrido.

**130.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología de la Fundación Hospital Manacor. MANACOR (Mallorca). Jefe de Sección de Pediatría: Dra. B. Azúa de Brea. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Calvo Pérez.

#### CANARIAS

**27.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Ntra. Sra. de la Candelaria". SANTA CRUZ DE TENERIFE (Canarias). Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. R. Trujillo Armas.

#### CANTABRIA

**28.** Servicio de Neonatología del Hospital Nacional "Marqués de Valdecilla". SANTANDER (Cantabria). Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. J.L. Arce García.

**126.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal de Laredo. LAREDO (Cantabria). Jefe de Servicio: Dr. I. Mongil Ruiz.

#### CASTILLA-LA MANCHA

**2.** Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital "Virgen de la Luz". CUENCA. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J. Torres Martín. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Sarrión Cano.

**3.** Servicio de Pediatría del Hospital General. GUADALAJARA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Jiménez Bustos.

**13.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Ureta Huertos.

**18.** Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Bárbara". PUERTO-LLANO (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. E. Cruz Avilés.

**19.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de Altagracia". MANZANARES (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. J.M. López Gómez.

**20.** Servicio de Pediatría y Servicio de Medicina Interna del Hospital "José Gutiérrez Ortega". VALDEPEÑAS (Ciudad Real). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. H. Huertas Camacho. Jefe de Servicio de Medicina Interna: Dr. A. Carazo Marín.

**21.** Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Ntra. Sra. de Alarcos". CIUDAD REAL. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. I. Condado Rojas.

**85.** Servicio de Neonatología del Hospital General. ALBACETE. Jefe de Servicio: Dr. R. Tebar Gil.

**97.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Hellín. HELLÍN (Albacete). Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. I. Mújica Menéndez.

### CASTILLA Y LEÓN

**9.** Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Pediatría del Hospital General. SEGOVIA. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. N. Jiménez Muñoz-Delgado. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. P. Cuadrado Bello.

**14.** Servicio de Tocoginecología y Servicio de Pediatría del Hospital General "Virgen de la Concha". ZAMORA. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J.L. Castaño Almendral. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Carrascal Tejado.

**38.** Servicio de Pediatría del Hospital "General Yagüe". BURGOS. Jefe de Servicio: Dr. C. García-Faría del Corral.

**51.** Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital "Río Hortega". VALLADOLID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Fernández de las Heras.

**73.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid). Jefe de Servicio: Dr. A. Villar Villanueva.

**84.** Servicio de Neonatología del Hospital Clínico Universitario. VALLADOLID. Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Calvo.

### CATALUÑA

**4.** Servicio de Pediatría, Servicio de Anatomía Patológica, y Servicio de Obstetricia del Hospital de Girona "Dr. Trueta". GIRONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Maciá Martí. Jefe de Servicio de Obstetricia: Dr. J. Sabriá Rius. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. L. Bernadó.

**5.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Arnau de Vilanova". LLEIDA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A.R. Gomá Brufau. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. M. Muñoz Puigdemasa.

**12.** Servicio de Pediatría del Hospital "Verge de la Cinta". TORTOSA (Tarragona). Jefe de Servicio: Dr. J. Mercè Gratacós.

**75.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. FIGUERES (Girona). Jefe de Servicio: Dr. L. Mayol Canals.

**77.** Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Mutua de Terrassa". TERRASSA (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. L. Tobeña Boada. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Pesarrodona Isern.

**81.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Sant Jaume". OLOT (Girona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Teixidor Feliu. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Fulquet Munné.

**82.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Universitari "Sant Joan". REUS (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Escribano. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. P. Caballé Busquets.

**83.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Fundació Sant Hospital". LA SEO D'URGELL (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M. Carrera i Agustí. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Durán i Argemí.

**102.** Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Comarcal de "Val D'Aran". VIELHA (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Caubet Busquet.

**110.** Servicio de Pediatría del Hospital de Palamós. PALAMOS (Girona). Jefe de Servicio: Dr. J. Agulló Martí.

**120.** Servicio de Pediatría de la Clínica "Bofill". GIRONA. Jefe de Servicio: Dra. I. Puig Segarra.

**132.** Servicio de Neonatología del Hospital de L'Esperit Sant. SANTA COLOMA DE GRAMANET (Barcelona). Jefe de Servicio: Dr. J.J. Martí Solé.

**136.** Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Comarcal Mora d'Ebre. MORA D'EBRE (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Verdú Mestre. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. R. Iranzo Balta.

### EXTREMADURA

**23.** Servicio de Pediatría del Hospital General "San Pedro de Alcántara". CACERES. Jefe de Servicio: Dr. V. Carretero Díaz.

**87.** Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil-Hospital Regional Universitario "Infanta Cristina". BADAJOZ. Jefe de Departamento: Dr. J.J. Cardesa García.

**98.** Servicio de Pediatría del Hospital "Campo Arañuelo". NAVALMORAL DE LA MATA (Cáceres). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Martín.

**100.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Ciudad de Coria". CORIA (Cáceres). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Contreras Suay. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J.L. Calderón.

**104.** Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Comarcal de Llerena. LLERENA (Badajoz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.P. Martínez Garrido. Jefe de Sección de Obstetricia y Ginecología: Dr. P. Rabadán Pérez de León.

### GALICIA

**25.** Servicio de Pediatría del Hospital "Arquitecto Marcide". EL FERROL (La Coruña). Jefe de Servicio: Dr. R. Fernández Prieto.

**29.** Servicio de Pediatría del Hospital Xeral. VIGO (Pontevedra). Jefe de Servicio: Dr. J. Antelo Cortizas.

**119.** Servicio de Pediatría del Hospital "Da Costa". BURELA (Lugo). Jefe de Servicio: Dr. M. Silveira Cancela.

**134.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal Do Salnes. VILAGARCIA DE AROSA (Pontevedra).

### LA RIOJA

**39.** Servicio de Pediatría del Hospital "San Millán". LOGROÑO. Jefe de Servicio: Dr. L. Alonso Tomás.

**129.** Servicio de Pediatría de la Fundación Hospital de Calahorra. CALAHORRA (La Rioja). Jefe de Area Médica: Dr. J. Castiella Herrero.

### COMUNIDAD DE MADRID

**8.** Servicio de Neonatología del Hospital Universitario "Santa Cristina". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. del Río Ganuza.



## CENTROS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2003)

**56.** Servicio de Neonatología del Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. V. Pérez Sheriff.

**93.** Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Getafe. GETAFE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. E. Sáez Pérez.

**112.** Servicio de Pediatría del Hospital Central de la Defensa. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. F. Saucedo López.

**113.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital El Escorial. EL ESCORIAL (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. P. Robles Cascallar. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. M. Posada Sánchez.

**115.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Severo Ochoa". LEGANES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Arregui Sierra.

**133.** Servicio de Pediatría del Hospital Madrid Montepríncipe. BOADILLA DEL MONTE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. L. Sánchez de León.

## REGIÓN DE MURCIA

**30.** Servicio de Pediatría y Servicio de Oftalmología del Hospital "Rafael Méndez". LORCA (Murcia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.A. López Soler.

**59.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Castillo". YECLA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. L. González Moro Prats.

**89.** Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Materno Infantil "Virgen de la Arrixaca". MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. E. Borrajo Guadarrama.

**95.** Servicio de Pediatría del Hospital "Los Arcos". SANTIAGO DE LA RIBERA (Murcia). Jefe de Servicio: Dra. P. Díez Lorenzo.

**105.** Servicio de Pediatría del Hospital "San Carlos". MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Martín Caballero.

**107.** Servicio de Pediatría de la Clínica "Virgen de la Vega". MURCIA. Jefe de Servicio: Dra. M.J. Rubio Pérez.

## PAÍS VASCO

**7.** Servicio de Neonatología del Hospital de Donostia. SAN SEBASTIAN (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dr. Y. Albisu Andrade.

**58.** Servicio de Pediatría del Hospital Civil de Basurto. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. A. Delgado Rubio.

**66.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Ntra. Sra. de la Antigua". ZUMARRAGA (Guipúzcoa). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. L. Arranz Arana. Jefe de Servicio de Ginecología: Dra. M. Usatorre Aranzabal.

## COMUNIDAD VALENCIANA

**33.** Servicio de Pediatría del Hospital "Marina Alta". DENIA (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Paricio Talayero.

**46.** Servicio de Pediatría del Hospital General. ELCHE (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. F. Vargas Torcal.

**50.** Servicio de Pediatría del Hospital "Doctor Peset". VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. R. Hernández Marco.

**111.** Servicio de Pediatría del Hospital General de Requena. REQUENA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. A. Martínez Carrascal.

**116.** Servicio de Pediatría del Hospital Universitario "San Juan". SAN JUAN (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. M. Moya Benavent.

**122.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Lluís Alcanyis". XATIVA (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Calvo Rigual. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. G. Presencia Rubio.

**123.** Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. J. Brines Solanes.

**124.** Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Valencia. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. V. Álvarez Angel.

**125.** Departamento de Pediatría del Hospital Casa de Salud de Valencia. VALENCIA. Jefe de Departamento: Dr. C.A. Canosa.

**131.** Servicio de Pediatría del Hospital de la Plana. VILA-REAL (Castellón). Jefe de Servicio: Dr. J. Bonet Arzo.

**135.** Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital General D'Ontinyent. ONTINYENT (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. S. Climent Alberola. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J. Terol Piqueras.

## PRINCIPADO DE ANDORRA

**101.** Servicio de Pediatría del Hospital "Nostra Senyora de Meritxell". ANDORRA. Jefe de Servicio: Dr. M. Medina Rams.

## CENTROS CON DATOS NO DISPONIBLES EN EL PERIODO EN ESTUDIO (2002) Y DISPONIBLES EN EL PERIODO ANTERIOR (1980-2001)

## ANDALUCÍA

**1.** Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil "Carlos Haya". MALAGA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Martínez Valverde. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Abehsera.

**6.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Juan Ramón Jiménez". HUELVA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. de Estefanía Vázquez. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.M. Garzón Sánchez.

**45.** Servicio de Pediatría del Centro Materno Infantil de la Ciudad Sanitaria "Virgen de las Nieves". GRANADA. Jefe de Servicio: Dr. J. Moreno Martín.

**61.** Servicio de Pediatría del Hospital "Punta de Europa". ALGECIRAS (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. J. Guerrero Vázquez.

**70.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal "Valle de los Pedroches". POZOBLANCO (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.

**128.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Poniente. EL EJIDO. (Almería). Jefe de Area Materno-Infantil: Dr. J. Álvarez Aldean.

## ARAGÓN

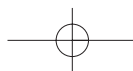
**121.** Servicio de Pediatría del Consorcio Hospitalario de Jaca. JACA (Huesca).

## PRINCIPADO DE ASTURIAS

**52.** Servicio de Pediatría del Hospital General de Asturias. OVIEDO (Asturias). Jefe de Servicio: Dr. M. Roza Suárez.

## CANARIAS

**31.** Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de los Volcanes". LANZAROTE (Canarias). Jefe de Servicio: Dr. J. Henríquez Esquiroz.



**60.** Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil. LAS PALMAS (Canarias). Jefe de Servicio: Dr. J. Calvo Rosales.

**69.** Servicio de Pediatría del Hospital Insular "Nuestra Señora de los Reyes". HIERRO (Canarias).

#### CASTILLA Y LEÓN

**40.** Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria "Virgen Blanca". LEON. Jefe de Servicio: Dr. H. González Aparicio.

**64.** Servicio de Pediatría del Hospital General "Río Carrión". PALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. C. Rojo del Nozal.

#### CATALUÑA

**37.** Servicio de Neonatología de la "Casa de la Maternidad" de la Diputación de Barcelona. BARCELONA. Jefe de Servicio: Dr. X. Carbonell Estrany.

**63.** Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Servicio de Genética del Institut Dexeus. BARCELONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Baraibar Castelló. Jefe de Servicio de Obstetricia: Dr. J.M. Carrera Maciá.

#### EXTREMADURA

**99.** Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Virgen del Puerto". PLASENCIA (Cáceres). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.L. Fernández Epifanio.

#### GALICIA

**24.** Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario "Cristal Piñor". ORENSE. Jefe de Departamento: Dr. F. Martín Sánchez.

**78.** Servicio de Neonatología del Hospital "Teresa Herrera". LA CORUÑA. Jefe de Servicio: Dr. G. Rodríguez Valcárcel.

**92.** Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Montecelo". PONTEVEDRA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Fontoira Suris. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Calvo Celada. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. M. Carballal Lugois.

**127.** Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Pontevedra. PONTEVEDRA.

#### COMUNIDAD DE MADRID

**32.** Servicio de Pediatría del Hospital "Doce de Octubre". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. Beláustegui.

**34.** Servicio de Pediatría del Hospital Militar Central "Gómez Ulla". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Serrano Galnares.

**96.** Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario "Príncipe de Asturias". ALCALA DE HENARES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. E. García de Frías.

**114.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Centro Médico La Zarzuela. MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. L. Moreno Fernández.

**117.** Servicio de Pediatría del Hospital "Madrid". MADRID. Jefe de Servicio: Dra. S. González Moreno.

#### REGIÓN DE MURCIA

**35.** Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Mª del Rosell". CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. Calvo Celada.

**103.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal del Noroeste. CARAVACA DE LA CRUZ (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. A. Garrido Sánchez.

**106.** Servicio de Pediatría del Hospital "Naval del Mediterráneo". CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J. González Pérez.

**108.** Servicio de Pediatría del Hospital Cruz Roja de Cartagena. CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fandiño Eguía.

#### COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA

**15.** Servicio de Neonatología del Hospital "Virgen del Camino". PAMPLONA (Navarra).

#### PAÍS VASCO

**41.** Servicio de Pediatría del Hospital "Ortiz de Zárate". VITORIA (Alava). Jefe de Servicio: Dr. A. Borderas Gaztambide.

**48.** Servicio de Pediatría de la Clínica Materna "Ntra. Sra. de la Esperanza". VITORIA (Alava). Jefe de Servicio: Dr. R. Resines Llorente.

**54.** Servicio de Pediatría del Instituto de Maternología y Puericultura. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. S. Sanz Sánchez.

**57.** Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil "Enrique Sotomayor". CRUCES BARACALDO (Vizcaya). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Rodríguez Soriano. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Rodríguez Escudero.

**65.** Servicio de Neonatología de la Clínica "Virgen Blanca". BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. R. Laplana Calvo.

#### COMUNIDAD VALENCIANA

**71.** Servicio de Neonatología del Hospital Infantil "La Fe". VALENCIA. Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. C. Canosa.

**80.** Servicio de Pediatría del Hospital "Francisco de Borja". GANDIA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Rico Gil.

**118.** Servicio de Pediatría de la Clínica "Virgen del Consuelo". VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. M. Vento Torres.

### CENTROS CON DATOS DISPONIBLES ÚNICAMENTE EN EL PERIODO 1976-79 (REFERIDOS SÓLO A RECIÉN NACIDOS VIVOS)

#### ANDALUCÍA

**10.** Servicio de Pediatría de la Residencia Maternal de la Ciudad Sanitaria de la S.S. "Virgen del Rocío". SEVILLA. Jefe de Servicio: Dr. M. Recasens.

#### CASTILLA-LA MANCHA

**11.** Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Ntra. Sra. del Prado". TALAVERA DE LA REINA (Toledo). Jefe de Servicio: Dr. J. Ruiz Gómez.

#### GALICIA

**26.** Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Hermanos Pedrosa Posada". LUGO. Jefe de Servicio: Dr. A. Morales Redondo.

CENTROS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2003)

**COMUNIDAD DE MADRID**

22. Servicio de Neonatología de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. F. Pérez Iglesias.

**CENTROS QUE COLABORARON EN EL PERIODO 1980-2002, Y CUYOS DATOS NO SE INCLUYEN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE SÓLO COLABORARON DURANTE EL PERIODO DE PRUEBA**

**ANDALUCÍA**

43. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Virgen del Mar". ALMERIA. Jefe de Servicio: Dr. López Muñoz.

72. Servicio de Pediatría del Hospital General "Santa María del Puerto". PUERTO DE SANTA MARIA (Cádiz). Jefe Servicio: Dra. A. González del Amo.

**PRINCIPADO DE ASTURIAS**

88. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Enrique Cangas". MURIAS-MIERES (Asturias).

**EXTREMADURA**

49. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Polígono Nueva Ciudad". MERIDA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Arroyo Fernández.

**COMUNIDAD DE MADRID**

67. Servicio de Neonatología del Hospital "La Paz". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Quero Jiménez.

**CENTROS CUYOS DATOS NO FIGURAN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE NO ENVIARON DATOS DE RECIÉN NACIDOS MUERTOS**

**ANDALUCÍA**

42. Servicio de Pediatría del Hospital "Fernando Zamacola". CADIZ. Jefe de Servicio: Dr. J. Toscano Montes de Oca.

47. Servicio de Pediatría del Hospital General "Primo de Rivera". JEREZ DE LA FRONTERA (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. J. Ortiz Tardío.

**CENTROS EN PERIODO DE PRUEBA PARA SU INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2003**

**COMUNIDAD DE MADRID**

138. Servicio de Neonatología, Servicio de Ginecología, Servicio de Radiología y Servicio de Laboratorio de USP Clínica San José. MADRID. Jefe de Servicio de Neonatología: Dr. A. García-Sicilia López.

22. Servicio de Pediatría, Servicio de Genética y Servicio de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Nuestra Señora de la Concepción. MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M. Ruiz Moreno. Jefe de Servicio de Genética: Dra. C. Ayuso. Jefe de Servicio de Ginecología y obstetricia: Dr. J. Díaz Recasens.

**COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA**

15. Servicio de Pediatría-Neonatología y Servicio de Ginecología del Hospital Virgen del Camino. PAMPLONA (Navarra).