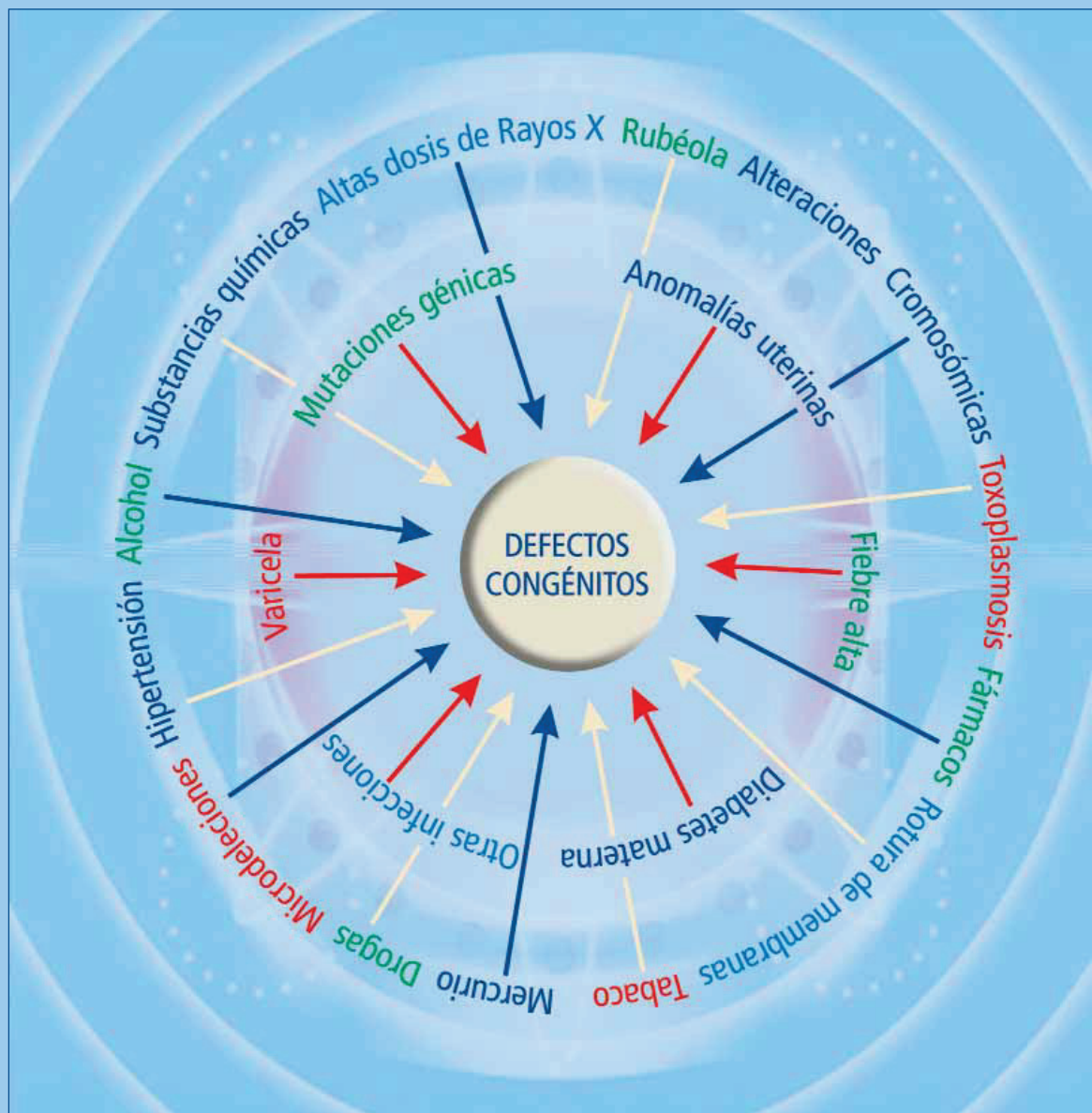


BOLETÍN DEL ECEMC:

Revista de Dismorfología y Epidemiología



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 2005

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 2005

Datos correspondientes al año 2004

Serie V, nº 4
2005

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. Universidad 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). Profesor Emérito de Pediatría. Universidad de South Florida. Tampa, y Visiting Scientist. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, 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). Vocal Asesor. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.	

EQUIPO DE REDACCIÓN

Directora de Redacción
MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS

<i>Sección de Epidemiología</i> EVA BERMEJO SÁNCHEZ	<i>Sección de Genética Clínica y Citogenética</i> LAURA RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
M ^a LOURDES CUEVAS CATALINA	ELENA MANSILLA APARICIO
JACOBO MENDIÓROZ PEÑA	MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ

<i>Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información Telefónica</i> ELVIRA RODRÍGUEZ-PINILLA CONSUELO MEJÍAS PAVÓN PALOMA FERNÁNDEZ MARTÍN	<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:

El Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). *Prof. Federico Mayor Zaragoza*. V

I.- Dismorfología, Citogenética y Clínica: Resultados de estudios sobre los datos del ECEMC 1

• Epidermolisis bullosa (EB): Patogénesis, aspectos clínicos, diagnósticos y genéticos, base molecular, aspectos epidemiológicos, manejo del paciente con EB e implicaciones translacionales del análisis de mutaciones. 2
E. Bermejo y colaboradores

• Trisomía parcial 7q y monosomía subtelomérica 20p. Presentación clínica de un caso y revisión 14
L. Rodríguez, M.L. Martínez-Fernández, E. Mansilla, P. Blanco, F. Martín Sanz, M.L. Martínez-Frías

• Análisis de los principales aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC 19
E. Bermejo, J. Mendioroz, L. Cuevas, E. Mansilla, M.L. Martínez-Frías

• Síndromes muy poco frecuentes. *J. Mendioroz y colaboradores* 36

- Síndrome de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica
- Síndrome de Van der Woude
- Síndrome de Hay-Wells
- Síndrome de Zellweger
- Síndrome de Jeune
- Síndrome de Laurin-Sandrow

• Aproximación al concepto de prevención cuaternaria en Genética y Dismorfología Clínica 40
J. González de Dios

II.- Teratología 47

• La vacuna de la rubéola y el embarazo 48
P. Fernández Martín, C. Mejías Pavón, E. Rodríguez-Pinilla, M. Acle, M.L. Martínez-Frías

• Luces y sombras de los estudios de casos y controles. Impacto sobre el conocimiento de las malformaciones congénitas 52
C. Ochoa Sangrador

III.- Resultados de Vigilancia Epidemiológica de los defectos congénitos sobre los datos del ECEMC 61

• Anomalías Congénitas en España: Vigilancia epidemiológica en el último cuarto de siglo (1980-2004) 62
E. Bermejo, L. Cuevas, J. Mendioroz, M.L. Martínez-Frías

IV.- Artículo especial 87

• Recetas médicas para nuestro lenguaje enfermo. Con un pequeño glosario de dudas y dificultades inglés-español para dismorfólogos, teratólogos y médicos afines 88
F.A. Navarro

V.- Resultados de otras actividades del ECEMC 105

• Resultados de la actividad de los Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2004 y análisis del nivel cultural de la población usuaria 106
E. Rodríguez-Pinilla, C. Mejías Pavón, P. Fernández Martín, M. Acle, M.L. Martínez-Frías

• Posters presentados en la XXVIII Reunión del ECEMC 113

VI.- Otros aspectos 125

• Hot Spots (Investigaciones importantes) Hallazgo de una mutación en casos familiares con ictiosis tipo feto arlequín. Identificación del gen que causa el síndrome de Roberts 126

• Noticias 127

• Fundación 1000 sobre defectos congénitos 128

VII.- Publicaciones del ECEMC 131

VIII.- Equipo de Colaboradores del Grupo Periférico en 2004 135

IX.- Centros hospitalarios participantes en el ECEMC 141

ORGANISMOS Y ENTIDADES QUE DURANTE EL AÑO 2005, HAN CONTRIBUIDO AL MANTENIMIENTO DEL ECEMC Y SUS ACTIVIDADES INCLUYENDO LOS DOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA

Todos los trabajos incluidos en este Boletín (salvo los que se especifican en el texto) 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 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 nodo de la Red REPIER.

EDITORIAL

EL ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS (ECEMC)

La realidad sólo puede modificarse cuando se la conoce. Conocer: éste es el gran reto de la Humanidad para poder prevenir o mitigar el sufrimiento humano. Para poder anticiparnos a situaciones irreversibles. Desde hace años vengo insistiendo en la necesidad de evitar, en toda la medida de lo posible, puntos de no retorno en la evolución de los fenómenos patológicos. Esta "ética del tiempo", que existe en toda fenomenología, es particularmente relevante en el caso de enfermedades que pueden cambiar, por no actuar a tiempo, el curso y sentido de la vida entera.

En la década de los 60 inicié en la Universidad de Granada —con la colaboración eficazísima e insustituible de la Dra. Magdalena Ugarte— la puesta en marcha del CIAMYC (Centro de Investigación de Alteraciones Moleculares y Cromosómicas). A mediados de los años 70, ya en la Universidad Autónoma de Madrid, con la incorporación de la Dra. María Luisa Martínez-Frías, las disfunciones cromosómicas que conducen a malformaciones congénitas recibieron el particular enfoque que les corresponde y, en poco tiempo, pasaron a ubicarse, bajo su dirección, junto a los centros médicos de la Universidad Complutense.

El ECEMC, llevado a cabo en el Centro de Investigaciones sobre Anomalías Congénitas, constituye hoy uno de los puntos de referencia del Instituto de Salud Carlos III, del Ministerio de Sanidad y Consumo, del que forma parte. Todo ello ha sido fruto del incesante caudal de conocimientos que sobre estas cuestiones fundamentales en fisiopatología ha tenido lugar en las últimas décadas, pero también, quiero destacarlo, a los saberes y paciente tenacidad de la Dra. Martínez-Frías.

Hoy, después de haberse descifrado el Genoma Humano, el conjunto de los objetivos del CIAC cobran una renovada importancia.

El Boletín, con una tirada de 7.000 ejemplares, refleja la labor realizada y, lo que es todavía más importante, las expectativas que se abren para el diseño de nuevas estrategias que, progresivamente, transformarán una medicina estrictamente paliativa ante lo irremediable en medicina predictiva y preventiva, gracias al conocimiento más profundo de las anomalías. Las bases moleculares de la morfogénesis han permitido esclarecer un

número considerable de alteraciones. Gracias a los hallazgos en patología comparada, la regulación de los procesos en humanos se irá desvelando en todas sus etapas y podrán adoptarse las medidas clínicas adecuadas.

Me gusta repetir que el momento en que Charles Darwin escribe en su cuaderno de notas, en las islas Galápagos, "la vida es forma sin fin", se estaban estableciendo, por extensión, los cimientos de toda la fisiopatología, del funcionamiento y de la inhabilitación total o parcial de los componentes de los seres vivos para cumplir su papel metabólico. En efecto, todo el "lenguaje de la vida" depende del "reconocimiento", por complementariedad espacial, de unas moléculas por otras. La reduplicación de las hebras genéticas, su transducción y traducción en proteínas... son todos ellos procesos basados en el ensamblaje de la adenina con la timina, y de la guanina con la citosina, las cuatro "letras" universales en la expresión genética. Cualquier modificación en la secuencia conduce a cadenas polipeptídicas alteradas, con una repercusión mayor o menor en su actividad según que la zona afectada sea más o menos importante en el acoplamiento con otras proteínas, coenzimas, sustratos, activadores o inhibidores.... Son "malformaciones moleculares", que pueden incidir gravemente en los fenómenos fundamentales del desarrollo orgánico hasta el punto de resultar letales en distintos períodos del crecimiento intrauterino o ser viables con afecciones post-natales de muy amplio espectro.

La complejidad —de una "belleza" científica extraordinaria— de la regulación morfogénica es proporcional a la de la diferenciación que culmina en la vida autónoma del ser humano.

El Estudio Colaborativo, con la Dra. Martínez-Frías al frente, ha recorrido un trecho considerable de camino. El horizonte es cada vez más atractivo y suscita nuevos enfoques y estrategias. Al tiempo que le expreso mi felicitación más cordial, deseo muy sinceramente que las autoridades sanitarias y científicas concedan a estas investigaciones y estudios el inmenso valor que tienen. En Medicina, las estadísticas de frecuencia de morbilidad tienen valor en muchos aspectos menos en uno: el de la prioridad social, porque para los pacientes y sus familiares representa el 100%... aunque su frecuencia sea escasa.

Si de verdad queremos contribuir al bienestar de la sociedad, es en desafíos como éste en cuya solución debemos invertir. En su diagnóstico, en su tratamiento, en su prevención. Anticipación, facultad distintiva de la especie humana. Anticipación, la mayor victoria. La sonrisa de la Ciencia.

Prof. Federico Mayor Zaragoza
Universidad Autónoma de Madrid

Madrid, septiembre de 2005

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

EPIDERMOLISIS BULLOSA (EB): PATOGÉNESIS, ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS Y GENÉTICOS, BASE MOLECULAR, ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, MANEJO DEL PACIENTE CON EB E IMPLICACIONES TRANSLACIONALES DEL ANÁLISIS DE MUTACIONES

E. Bermejo¹, J.J. Marco², L. Paisán³, V. Félix⁴, V. Marugán⁵, H. Huertas⁶, P. Aparicio⁷, A. Sanchis⁸, F. Centeno⁹, A. Ayala¹⁰, J.L. Pérez¹¹, A. Peñas¹², J.L. Gomar¹³, M.M. Lertxundi¹⁴, E. Burón¹⁵, M.S. Vázquez¹⁶, H. Gómez¹⁷, J.M. Barcia¹⁸, F. Hernández¹⁹ y M.L. Martínez-Frías^{1,20}

¹ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid. ²Sº de Pediatría, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida. ³Sº de Pediatría, Hospital de Donostia, San Sebastián (Guipúzcoa). ⁴Sº de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud, Toledo. ⁵Sº de Pediatría, Hospital General Virgen de la Concha, Zamora. ⁶Sº de Pediatría, Hospital Gutiérrez Ortega, Valdepeñas (Ciudad Real). ⁷Sº de Pediatría, Hospital General Yagüe, Burgos. ⁸Sº de Pediatría, Hospital Dr. Peset, Valencia. ⁹Sº de Pediatría, Hospital Río Hortega, Valladolid. ¹⁰Sº de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ¹¹Sº de Pediatría, Hospital Civil de Basurto, Bilbao (Vizcaya). ¹²Sº de Pediatría, Hospital Virgen del Castillo, Yecla (Murcia). ¹³Sº de Pediatría, Hospital SAS de La Línea de la Concepción, La Línea de la Concepción (Cádiz). ¹⁴Sº de Pediatría, Hospital Ntra. Sra. de la Antigua, Zumárraga (Guipúzcoa). ¹⁵Sº de Neonatología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid. ¹⁶Sº de Neonatología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete. ¹⁷Sº de Pediatría, Hospital Comarcal de Llerena, Llerena (Badajoz). ¹⁸Sº de Pediatría, Hospital Universitario Materno Infantil Virgen de la Arrixaca, Murcia. ¹⁹Sº de Pediatría, Hospital Infanta Margarita, Cabra (Córdoba). ²⁰Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Summary

Title: Epidermolysis bullosa (EB): Pathogenesis, clinical, diagnostic and genetic aspects, molecular basis, epidemiological aspects, management of patients with EB and translational implications of mutation analysis

Under the term "Epidermolysis Bullosa" (EB), there is a heterogeneous group of vesicular disorders that are generally congenital and of genetic origin, and affect skin and often mucosas. It is remarkable the extreme fragility of these epithelia; the vesicles arise spontaneously as well as induced by even slight trauma or the influence of high temperatures. Their content is sero-hemorrhagic and in the scarring can be very difficult. As a consequence of the scarring processes, joint contractures and fusion of digits (pseudo-syndactyly) can occur. Pathogenetically, EB is caused by abnormal blistering at the basement membrane zone in the dermal-epidermal attachment zone and its surroundings. This is due to alterations in the attachment complexes, and some mutations have been identified in a total of 10 genes expressed in such level. Four main types of EB can be distinguished (simple, junctional, dystrophic and hemidesmosomal), depending on the level at which the cleavage that forms the bulla takes place, although about 30 subtypes have been described. The clinical characteristics or optic microscopy are not adequate for diagnosis, and it is mandatory to perform electron microscopy, immunofluorescent and immunohistochemical studies, as well as mutation analysis if available. Regarding the epidemiological aspects, in the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), since 1976 up to December 2004, a total of 2,204,264 liveborn infants were controlled and, among them 27 cases have been identified, for a minimum frequency of 0.12 per 10,000 (95% confidence interval:0.08-0.18). It seems generally accepted that the determination of the frequency of EB is subject to multiple biases and registration of cases is always incomplete. We have also reviewed the issues related to management of EB patients by clinicians.

Introducción

Bajo la denominación "Epidermolisis Bullosa" (EB) se encuadran un grupo *heterogéneo* de trastornos ampollosos, generalmente congénitos y de origen genético, que afectan a la piel y, con frecuencia, a las mucosas, siendo destacable la extremada fragilidad de estos epitelios. Las ampollas se forman espontáneamente y su aparición se ve favorecida por traumatismos, incluso leves, o por la influencia de tem-

peraturas elevadas. El contenido de dichas ampollas es sero-hemorrágico y en su evolución pueden presentar cicatrización muy dificultosa. Como consecuencia de los problemas de los procesos de cicatrización se pueden producir contracturas articulares y fusiones de dedos (pseudosindactilia).

En realidad, etimológicamente, la denominación "epidermolisis" es incorrecta, puesto que la citolisis de la epidermis no se observa en todos los tipos de EB. Tampoco el

término "bullosa" es plenamente acertado, puesto que en muchos casos no se observan bullas, sino erosiones. Sin embargo, el amplio uso de esta terminología ha determinado su vigencia hasta la actualidad.

Queremos destacar el carácter *heterogéneo* de la EB, que es aplicable tanto a sus características clínicas como a las histológicas, a su gravedad, pronóstico y modo de herencia, según los tipos, tal como detallaremos a lo largo de este capítulo. La gran variedad de tipos de EB que hoy día se pueden distinguir (cerca de 30), ha generado la existencia de múltiples sistemas de clasificación de este grupo de patologías, que varían en función a los criterios taxonómicos aplicados en cada uno de tales sistemas. En general, los criterios más frecuentemente utilizados son: el tipo de lesiones, sus características histológicas, su localización anatómica, la posibilidad de cicatrización, la edad de aparición de las lesiones, las variaciones estacionales y el modo de herencia. A estos criterios se ha añadido más recientemente el tipo de mutación génica. Entre los diferentes sistemas de clasificación, uno de los más aceptados, probablemente por la relativa sencillez de su uso en la práctica clínica diaria, es el adoptado por el Subcomité de Diagnóstico y Clasificación del Registro Nacional Estadounidense de Epidermolisis Bullosa [Fine y cols., 2000], que tiene la ventaja adicional de estar sujeto a revisiones periódicas, en base a los nuevos conocimientos.

Para poder comprender el origen de la heterogeneidad de la EB, a la que hemos hecho alusión más arriba, es preciso tener en cuenta la estructura histológica y la ultraestructura de la piel, que determinan la patogénesis de este grupo de alteraciones.

Histología y ultraestructura de la piel. Patogénesis de la Epidermolisis Bullosa (EB)

Recordemos en primer lugar que la piel, histológicamente, está constituida por 3 capas: *Epidermis*, que es la capa más superficial, *Dermis*, que queda inmediatamente por debajo de la anterior, e *Hipodermis*, que es la capa más profunda. Los procesos patogénicos que conducen a la EB tienen lugar por encima de la hipodermis y consisten en la separación anormal de estratos que en condiciones normales permanecen unidos. En la Figura 1 mostramos un esquema de la ultraestructura de las dos capas más superficiales de la piel, epidermis y dermis, y en la parte derecha de dicho esquema hemos indicado los tipos principales de EB, dependiendo del nivel en el cual se produce el clivaje anormal de los tejidos. En la parte inferior de la epidermis, los *queratinocitos* se mantienen unidos entre sí mediante los *desmosomas*, y se unen a la *membrana basal* subyacente

mediante *hemidesmosomas*. En esas uniones es fundamental la participación de una serie de filamentos que constituyen el *citoesqueleto*. Bajo la epidermis se encuentra la *membrana basal*, constituida a su vez por la *lámina lúcida* y la *lámina densa*, que se hallan unidas entre sí por los *filamentos de anclaje*. Bajo la membrana basal está la dermis, que mediante *fibrillas de anclaje* mantiene unida la membrana basal a la hipodermis. Por tanto, es fácil deducir que la integridad de la piel va a depender en gran medida de los filamentos, fibrillas y estructuras que mantienen unidas las distintas capas que la constituyen, y el hecho de que se altere alguno de sus componentes va a determinar la separación anormal de las mismas.

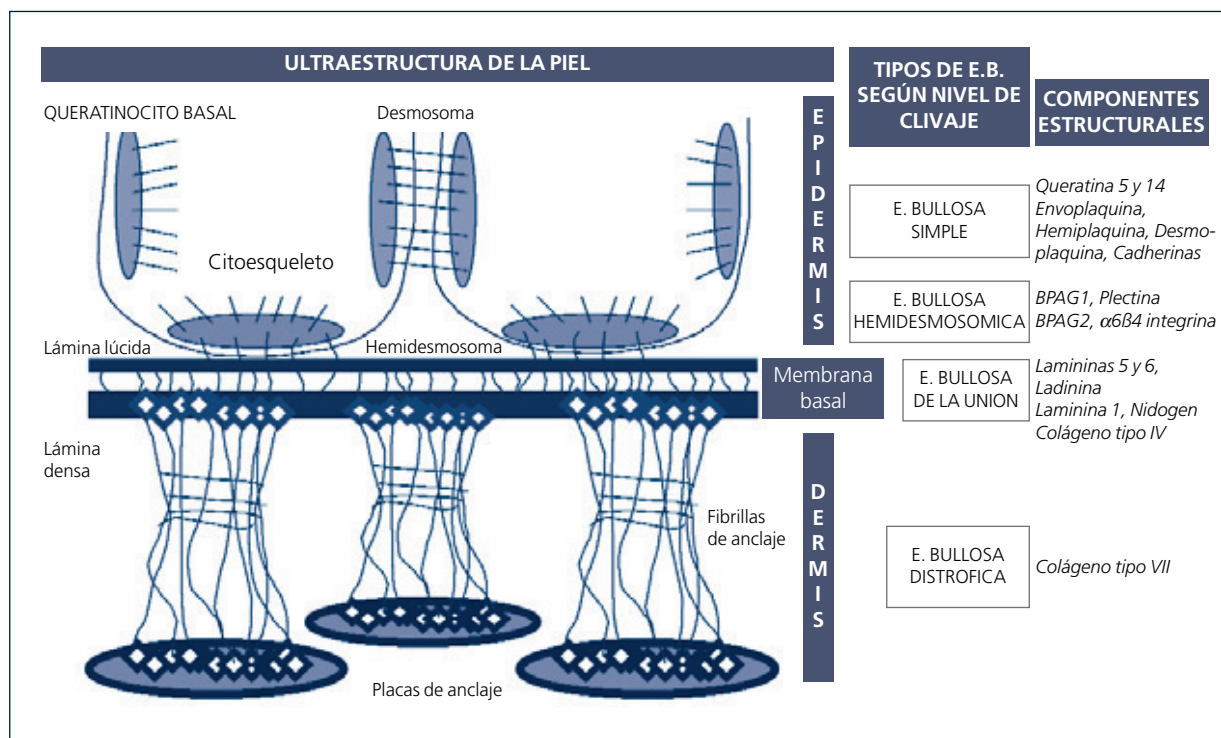
Tal como indicamos en la Figura 1, dependiendo del nivel en el cual se produce la separación patológica de las capas de la piel, se distinguen 3 tipos principales de EB:

- **Tipo I (EB simple):** Engloba las formas intraepidérmicas de EB, debidas a la fragilidad de los queratinocitos basales, en las que las ampollas se forman a nivel superficial. Todas las formas son no cicatrizantes, no suelen producir afectación extracutánea, y pueden tener herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada a X.
- **Tipo II (EB de la unión, o juntural):** También denominada **atrófica** por las lesiones residuales a las que da lugar. Se produce por un fallo a nivel de la membrana basal que en condiciones normales une dermis y epidermis. Todos los subtipos que incluye tienen herencia autosómica recesiva.
- **Tipo III (EB distrófica):** Incluye las formas dérmicas de EB, en las que la separación tisular ocurre por debajo de la lámina densa, en la parte más superficial de la dermis. Dichas formas se manifiestan con atrofia de la piel y cicatrización. Pueden tener herencia autosómica dominante o recesiva.
- **Tipo IV (EB hemidesmosómica):** Esta cuarta categoría ha sido introducida recientemente, y en este caso la separación de los tejidos ocurre entre las células basales de la epidermis y la lámina lúcida, a nivel de los hemidesmosomas [Pulkkinen y Uitto, 1998]. Se han descrito formas de herencia autosómica dominante y recesiva.

Aspectos clínicos, diagnósticos y genéticos de la EB

Tradicionalmente, los pacientes con EB eran clasificados en base a sus características clínicas y, en los mejores casos, por las características histológicas de la piel, estudiadas mediante microscopía óptica. De este modo, se distinguían básicamente los 3 primeros tipos generales de EB a los que hacíamos referencia en el epígrafe anterior. Sin embargo, es

FIGURA 1. Ultraestructura de la piel y tipos de Epidermolisis bullosa según nivel de clivaje (Modificado de Uitto y Christiano [1992]).



importante tener en cuenta que ni las características clínicas, ni siquiera la microscopía óptica, son suficientes o adecuadas para un diagnóstico correcto. En consecuencia, hoy día es obligado efectuar, al menos, el estudio histológico mediante microscopía electrónica y técnicas inmunohistoquímicas (con una serie de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el colágeno VII, laminina-5, colágeno XVII, queratinas 5 y 14, plectina, e integrina $\alpha 6 \beta 4$). En la Figura 2 mostramos los algoritmos que, combinando la ultraestructura de la piel y un número limitado de hallazgos clínicos, cutáneos y/o extracutáneos, permiten delimitar distintos tipos y subtipos de EB. Así, sobre esa base, dados los grandes avances en el estudio molecular que ha proporcionado nuevas herramientas diagnósticas, y que ya está disponible en algunos países para muchos de los tipos de EB, se puede dirigir el estudio molecular hacia la detección de un espectro más reducido de mutaciones concretas, entre las múltiples ya conocidas. No obstante, hemos de destacar que en el momento actual está claro que la predicción del fenotipo a partir del conocimiento del genotipo puede ser impo-

sible, ya que una misma mutación puede dar lugar a diversos fenotipos.

En la Tabla 1 mostramos, comparativamente, los hallazgos más destacados en los tipos principales de EB, según los datos aportados por Fine y cols. [2000], basados en la información generada por el NEBR (*National Epidermolysis Bullosa Registry*).

En la Tabla 2 se puede consultar la relación de patologías con las que debe hacerse el diagnóstico diferencial de la EB en el neonato.

Por lo que respecta a los genes responsables de la aparición de la EB, también existe heterogeneidad. Hasta el momento, se han identificado varios, cuyas localizaciones cromosómicas resumimos a continuación, según los tipos principales de EB:

- EB simple: 8q24, 12q13, 17q12-q21
- EB hemidesmosómica: 1q25-q31, 1q32, 10q24.3, 17q11-qter, 18q11.2
- EB de la unión, o juntural: 1q25-q31, 1q32, 18q11.2
- EB distrófica: 3p21.3

TABLA 1
HALLAZGOS COMPARATIVOS EN LOS TIPOS PRINCIPALES DE EB [Modificado de Fine y cols., 2000]

	EB SIMPLE		EB DE LA UNIÓN		EB DISTRÓFICA			
	WEBER-COCKAYNE	KÖBNER	DOWLING-MEARA	HERLITZ	NO-HERLITZ	DOMINANTE	HALLOPEAU-SIEMENS	NO-HALLOPEAU-SIEMENS
Modo de herencia	AD*	AD	AD	AR	AR	AD	AR	AR
Edad de comienzo	Infancia	Nacimiento	Nacimiento	Nacimiento	Nacimiento	Nacimiento	Nacimiento	Nacimiento
Distribución cutánea	Palmas y plantas	Generalizada	Generalizada	Generalizada	Generalizada	Generalizada	Generalizada	Generalizada
Hallazgos cutáneos (frecuencia)†								
- Ampollas	75,1-100%	75,1-100%	75,1-100%	75,1-100%	75,1-100%	75,1-100%	75,1-100%	75,1-100%
- Milia	1-5%	10,1-25%	10,1-25%	5,1-10%	5,1-10%	50,1-75%	75,1-100%	75,1-100%
- Atrofia	10,1-25%	50,1-75%	25,1-50%	50,1-75%	50,1-75%	75,1-100%	75,1-100%	75,1-100%
- Uñas distroóficas/ausentes	10,1-25%	50,1-75%	75,1-100%	75,1-100%	75,1-100%	75,1-100%	75,1-100%	75,1-100%
- Tejido granular	<1%	1-5%	No	10,1-25%	10,1-25%	No	10,1-25%	10,1-25%
- Alt. Scalp	<1%	5,1-10%	1-5%	10,1-25%	25,1-50%	10,1-25%	25,1-50%	10,1-25%
- Queratoderma palmopl.	Callosidades	Callosidades	A menudo confluyente	No	No	No	No	No
- Otros	No	No	Ampoll. agrup. herpetiforme	No	No	No	No	No
Inducción de ampollas	Variable	Común	Común	Frecuente	Frecuente	Variable	Frecuente	Frecuente
Afectación extracutánea†								
- Anemia	1-5%	10,1-25%	5,1-10%	50,1-75%	5,1-10%	10,1-25%	75,1-100%	25,1-50%
- Retraso crecimiento	<1%	1-5%	10,1-25%	25,1-50%	10,1-25%	1-5%	75,1-100%	10,1-25%
- Cavidad oral								
- Alt. tej. blandos	25,1-50%	50,1-75%	25,1-50%	50,1-75%	75,1-100%	50,1-75%	75,1-100%	75,1-100%
- Hipoplasia de esmalte	10,1-25%	10,1-25%	10,1-25%	75,1-100%	75,1-100%	10,1-25%	10,1-25%	25,1-50%
- Caries	Frec. normal	Frec. normal	Frec. normal	Exceso	Exceso	Fr. Normal	Exceso	Frec. normal
- Tracto gastrointestinal	1-5%	10,1-25%	10,1-25%	25,1-50%	10,1-25%	10,1-25%	75,1-100%	25,1-50%
- Genitourinario	<1%	1-5%	1-5%	5,1-10%	5,1-10%	1-5%	1-5%	1-5%
- Ocular	<1%	1-5%	5,1-10%	25,1-50%	25,1-50%	No	50,1-75%	10,1-25%
- Pseudosindactilia	No	No	1-5%	5,1-10%	No	No	75,1-100%	25,1-50%
- Tracto respiratorio	<1%	1-5%	5,1-10%	25,1-50%	10,1-25%	No	1-5%	1-5%
Riesgo acumulativo (30 años) †								
- Carcinoma cél. escamosas	0	0	0	0	Raro	0	39,6%	14,3%
- Melanoma maligno	0	0	0	0	0	0,8%	2,5% (12 años)	0,7% (12 años)
- Carcinoma cél. basales	0	0	0	0	0	0,9%	0	0
- Muerte (todas las causas)	0,6%	0,6%	1,4%	42,2%	38,2%	0	38,7%	10%

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva

* Herencia recesiva descrita en, al menos, dos familias

† Frecuencia relativa basada en el estudio del NEBR (National Epidermolysis Bullosa Registry) [Fine y cols., 1999]

TABLA 2
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA EB EN EL NEONATO

Acrodermatitis enterohéptica
Aplasia de cutis
Dermatosis erosiva con cicatrización flexible reticulada
Displasias ectodérmicas
— Síndrome de Hay-Wells
— Displ. ectodérmica con déficit de placofilina 1
Eritroderma ictiosiforme congénita bullosa
Incontinentia pigmentii
Ictiosis bullosa de Siemens
Paquioniquia congénita
Porfirias congénitas
Síndrome de Kindler
Síndrome de Mendes da Costa
Síndrome de "peeling"
Síndrome de Shabbir

Base molecular de la EB

En la Tabla 3 mostramos la clasificación genético-molecular de la EB, según Uitto y Richard [2004], indicando el tipo de herencia descrita para cada una de las formas principales de EB, así como los genes mutados identificados, las proteínas afectadas por tales mutaciones, y las mutaciones características de cada una de ellas. En total, se han descrito mutaciones en 10 genes distintos con expresión en torno a la unión dermo-epidérmica.

El estudio molecular de la membrana basal y los estratos más próximos, permitió confirmar la presencia de diversas macromoléculas que garantizan el correcto anclaje de las distintas capas de la piel. Las mutaciones que impiden o alteran la formación de dichas macromoléculas dan lugar a las distintas formas de EB.

Las *queratinas* son una familia de unas 50 proteínas distintas que constituyen un citoesqueleto tridimensional y altamente dinámico en el espacio comprendido entre el núcleo y la membrana celular, confiriendo a los tejidos epiteliales integridad estructural, pero también flexibilidad. Los genes responsables de su formación se encuentran agrupados en 17q12-q21 y 12q11-q13. Las *queratinas 5 y 14* se combinan para formar los filamentos intermedios en los queratinocitos basales de la epidermis. La mayoría de los casos de **EB simple** se asocian con mutaciones, generalmente dominantes (aunque también las hay recesivas), de los genes que codifican para estas queratinas, dando lugar a alteraciones en las mismas que impiden el correcto ensamblaje de los filamentos que las constituyen [Lane, 1994; Cassidy y cols., 2002]. Existe una moderada correlación entre los distintos fenotipos englobados en la EB simple, y los dominios funcionales de *KRT5* y *KRT14* en los que ocurre la mutación

[Irvine y McLean, 2003]. Las mutaciones que afectan a las regiones más conservadas de las queratinas, situadas en sus extremos, producen las formas más graves de EB simple, como la de tipo Dowling-Meara. Las mutaciones que afectan a zonas alejadas de esos extremos dan lugar a fenotipos menos graves, como el de la forma de EB simple tipo Weber-Cockayne. Los pacientes con mutaciones en el exón 1 de *KRT5* (P25L, con sustitución de una prolina por leucina) [Utam y cols., 1996], que es la región que codifica el segmento aminoterminal de la queratina 5, presentan pigmentación moteada debido a un incremento en el número de melanosomas en los queratinocitos basales [Nobuhara, 2003], así como de macrófagos dérmicos y células de Schwann. También se han identificado mutaciones autosómicas recesivas en *KRT14* que dan lugar a un fenotipo más o menos grave de tipo Dowling-Meara, o de tipo Köbner.

La **EB hemidesmosómica** se produce como consecuencia de mutaciones que afectan a las proteínas intracelulares integrantes de los *hemidesmosomas* [Pulkkinen y Uitto, 1998]. Estos están constituidos por 4 tipos de proteínas: BPAG1 (de la familia de la plaquina), BPAG2 (también conocida como colágeno XVII o COL17A1), las subunidades $\alpha 6$ y $\beta 4$ de la integrina (que contribuye al anclaje de los queratinocitos basales a la membrana basal), y la plectina (que tiene homología con la desmoplaquina). En el momento actual se distinguen 4 tipos de EB hemidesmosómica: la generalizada atrófica benigna (GAB o GABEB), la EB con atresia pilórica, la EB con distrofia muscular, y la variante de Ogná. Se han encontrado mutaciones en los genes que codifican para 3 de las proteínas asociadas estructuralmente a los hemidesmosomas (Tabla 3). En la forma GAB se han identificado varias mutaciones distintas en el gen *BPAG2/COL17A1* [Schumann y cols., 1997], pero no se ha observado una estricta correlación entre el genotipo y el fenotipo, y aunque generalmente se hereda de forma recesiva, también se ha identificado una mutación dominante en un alelo de *COL17A1*, por sustitución de una glicina en uno de los alelos mientras en el otro alelo hay un codón de finalización prematura (PTC son sus siglas en inglés) [McGrath y cols., 1996]. La forma de EB con atresia pilórica está producida por diversos tipos de mutaciones en alguno de los genes que codifican para las subunidades $\alpha 6$ y $\beta 4$ de la integrina (ITGA6 y ITGB4) [Pulkkinen y cols, 1998], fundamentalmente de la $\beta 4$. En el caso de la forma de EB con distrofia muscular, hay una ausencia total (demostrada por inmunofluorescencia) de plectina, que es una proteína que interactúa con los filamentos intermedios, pero que también se expresa en células y tejidos como el sarcolema del músculo; el fallo es debido a mutaciones en el gen *PLEC1* [Chavanas y cols., 1996]. En la variante de Ogná, se trata de la mutación R2110W de sentido incorrecto (*missense*) en ese mismo gen, que no produce fenotipo patológico en el tejido muscular.

TABLA 3
CLASIFICACION GENETICO-MOLECULAR DE LA EB [Uitto y Richard, 2004]

TIPO DE EB	HERENCIA	GENES MUTADOS	PROTEINAS AFECTADAS	MUTACIONES CARACTERISTICAS
SIMPLE -Dowling-Meara -Weber-Cockayne -Köbner -Pigmentación moteada	AD/AR AD AD/AR AD	KRT5, KRT14	Queratinas 5 y 14	Mis (AD), PTC/PTC (AR) Mis (AD), Mis/Mis, PTC/Mis (AR) Mis (AD), PTC/PTC, Mis/Mis, Spl/Spl (AR) P25L-KRT5
HEMIDESMOSOMICA -GAB (o GABEB) -Con atresia pilórica -Con distrofia muscular -De Ogna	AR (AD) AR AR AD	COL17A1 ITGA6, ITGB4 PLEC1 PLEC1	Colágeno XVII Integrina α 6 β 4 Plectina Plectina	PTC/PTC, PTC/Mis, Mis/Mis PTC/PTC, PTC/Mis, Mis/Mis PTC/PTC, PTC/Mis, Mis/Mis R2110W
DE LA UNION -Herlitz -No Herlitz	AR AR	LAMA3, LAMB3, LAMC2	Subunidades α 3, β 3, γ 2 de laminina	PTC/PTC PTC/Mis, in-frame del/in-frame del
DISTROFICA -Hallopeau-Siemens -Mitis -Dominante	AR AR AD	COL7A1	Colágeno VII	PTC/PTC, PTC/GS Mis/Mis, GS/GS GS

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; GAB: generalizada atrófica benigna; GS: mutación por sustitución de glicina; in-frame del: delección *in-frame*; Mis: Mutación *missense*; PTC: codón de terminación prematura; Spl: mutación *splice site*.

Los *filamentos de anclaje* están compuestos por laminina 5, y la **EB de la unión, o juntural**, se origina a nivel de la lámina lúcida, como consecuencia de mutaciones (*LAMA3*, *LAMB3* y *LAMC2*) en los genes que codifican para las cadenas o subunidades α 3, β 3, γ 2 de la laminina 5, de modo que tales subunidades no se forman, o lo hacen incorrectamente y no se pueden ensamblar de un modo adecuado para dar lugar al trímero de laminina [Colognato y Yurchenko, 2000]. En los casos con este tipo de EB se demuestra la ausencia de esta proteína. Más de la mitad de los casos de EB de la unión están producidos por una o dos mutaciones recurrentes en R635X y R42X del gen *LAMB3* [Nakano y cols., 2000], por lo que son de mucha utilidad, tanto con fines diagnósticos en niños y adultos, como en el diagnóstico prenatal. En el tipo Herlitz, las mutaciones en el gen que da lugar a la laminina 5 tienen como consecuencia la ausencia total de expresión de la misma en los tejidos. También por lo que respecta al tipo Herlitz, se ha descrito isodisomía parental materna (en relación con *LAMB3*) o paterna (en relación con *LAMC2*) de un segmento del cromosoma 1. Por lo que se refiere al tipo No-Herlitz de EB, el problema también reside en mutaciones en los genes de la laminina 5 [Nakano y cols., 2002], de modo que algunos filamentos de anclaje tienen reducida su función.

Las *fibrillas de anclaje* que mantienen unida la membrana basal a la hipodermis están constituidas por colágeno VII (COL7A1), y todas las mutaciones responsables de la **EB distrófica** afectan, hasta donde se sabe hoy día, a este tipo de colágeno [Uitto y Pulkkinen, 2001], de modo que las fibrillas están alteradas en mayor o menor medida, e incluso ausentes, como ocurre en las formas recesivas, en las que los codones de terminación prematura dan lugar a la ausencia de colágeno en los tejidos. No se ha observado heterogeneidad de locus, y existe una clara correlación genotipo-fenotipo. Las mutaciones que producen sustituciones de glicina en la región de triple hélice pueden impedir el correcto ensamblaje de la molécula de colágeno VII, dando lugar a las formas dominantes de EB distrófica. Estas sustituciones de glicina también se observan en la forma pretibial de EB, en el síndrome de Bart y en la EB simple superficialis [Martínez-Mir y cols., 2002], por lo que se pueden considerar alélicas a la EB distrófica dominante.

Con los datos que mostrábamos en la Figura 2 y en las Tablas 1 y 3, aunque puede haber subtipos de EB coincidentes en muchas características, es posible encuadrar el primer diagnóstico de prácticamente cualquier paciente con EB, y pueden ser de gran ayuda para los clínicos que han de dirigir las pautas a seguir con el fin de intervenir precozmente y favorecer el establecimiento de la mejor situación sa-

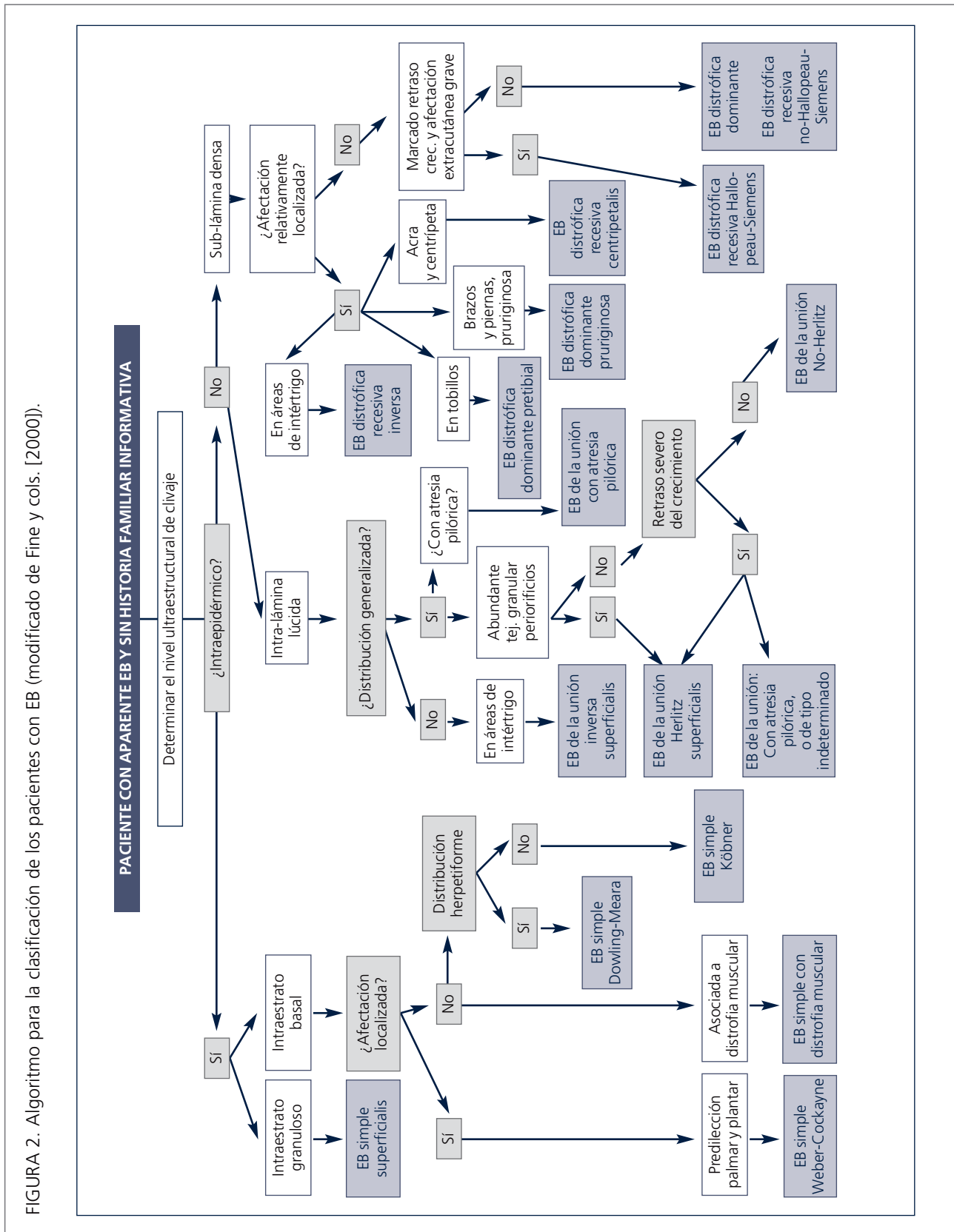


FIGURA 2. Algoritmo para la clasificación de los pacientes con EB (modificado de Fine y cols. [2000]).

nitaria de los niños afectados, así como evitar consecuencias discapacitantes irreversibles, aunque ese primer diagnóstico deba ser complementado con el estudio del genotipo, si ello es posible.

Implicaciones translacionales del análisis de mutaciones y futuro de la EB

El estado actual de conocimientos con respecto a las mutaciones relacionadas con la EB tiene importantes implicaciones translacionales, en el sentido de que permite proporcionar a muchos pacientes y a sus familias un diagnóstico molecular que, por tanto, es objetivo y más certero que el diagnóstico clínico e histológico/inmunohistoquímico. Contar con dicho diagnóstico puede facilitar conocer el pronóstico, los riesgos de recurrencia, los riesgos de transmisión de los genes responsables de la EB, y las posibilidades de diagnóstico prenatal mediante el estudio del ADN.

El diagnóstico prenatal se ha venido haciendo en familias de riesgo en determinados países, desde hace ya más de dos décadas, utilizando la combinación de técnicas ul-

traestructurales e inmunohistoquímicas sobre muestras procedentes de biopsia fetal [Holbrook y cols., 1993; Eady, 1998; Holbrook y cols., 1999], para los casos de EB distrófica y juntural (de la unión), y algunos tipos de EB simple (Dowling-Meara y el tipo recesivo sin distrofia muscular) y para la EB con distrofia muscular. La biopsia, que no está exenta de riesgo para la integridad, e incluso para la supervivencia fetal, se realiza en una fase ya avanzada del desarrollo prenatal, alrededor de la semana 16-18. Más recientemente, se viene realizando el diagnóstico prenatal molecular ya a partir de la semana 10 de gestación, mediante el estudio de vellosidades coriales (también con ciertos riesgos), o a partir de la semana 15 mediante amniocentesis [Pfundner y cols., 2003], con lo que se puede evitar la biopsia de piel fetal.

En el caso de la EB distrófica se puede realizar el análisis directo de la mutación, o el estudio de ligamiento, puesto que no hay evidencias de heterogeneidad de locus. Por el contrario, en el caso de la EB simple y de la EB de la unión, la situación es diferente, dado que hay una considerable heterogeneidad de locus y el mismo fenotipo puede estar producido por diversas mutaciones en genes distintos. En la actualidad también se está trabajando para hacer posible el

FIGURA 3. Imágenes de varios casos de EB de la unión y EB distrófica registrados en el ECEMC.



diagnóstico prenatal no invasivo en fases tempranas de la gestación mediante el estudio de ADN fetal presente en la circulación materna [Uitto y cols., 2003].

Otra de las implicaciones del estudio de las mutaciones, es que sienta las bases para el diagnóstico genético preimplantatorio mediante el análisis de blastómeros, lo cual podría evitar la gestación de fetos afectados y la subsecuente interrupción de muchas de tales gestaciones [McGrath y Handyside, 1998; Cserhalmi-Friedman y cols., 2000].

Hemos de destacar que la identificación de muchos genes implicados en el origen de las diversas formas de EB, así como otras enfermedades de la piel, no sólo tiene importancia con fines diagnósticos, sino que ha permitido esclarecer los procesos patogénicos por los que éstas se producen. El estudio de la correlación entre los distintos genotipos y fenotipos ha conducido a una mejor comprensión del complejo papel de los genes en la estructura y fisiología de la piel. A pesar del rápido avance en el conocimiento de la patogenia molecular de la EB, ésta no ha conducido, por el momento, a soluciones definitivas para su tratamiento.

A grandes rasgos, la epidermis consiste en un epitelio estratificado compuesto por queratinocitos que se encuentran sobre un compartimento de células troncales en constante regeneración. La terapia génica puede ser considerada como uno de los tratamientos potenciales. El cultivo *ex vivo* de células troncales epidérmicas humanas y el empleo de vectores para transferencia de genes, pueden llegar a "corregir" genéticamente los queratinocitos, de modo que adquieren propiedades de adhesión también correctas. En este sentido, se ha progresado mucho en los últimos 10 años, de modo que la modificación de genes en células troncales, en combinación con las técnicas de ingeniería de tejidos podría representar una opción realista para los pacientes con EB, aunque aún queda bastante camino por recorrer [Ferrari y cols., 2005].

Aspectos epidemiológicos de la EB. Casos registrados en el ECEMC

Por lo que respecta a su frecuencia, hay que tener en cuenta que muchos de los casos más leves de EB no son notificados en la mayoría de los registros y centros. Según los datos generados por el *National Epidermolysis Bullosa Registry* (NEBR) de Estados Unidos, se producen 50 casos por cada millón de nacidos vivos. De ellos, aproximadamente el 92% son casos de EB simple, el 5% tienen EB distrófica, el 1% EB de la unión (juntural), y el 2% no clasificados. Los pacientes con la forma hemidesmosómica, probablemente representan mucho menos del 1% del total de casos con EB. La frecuencia global, también según datos del NEBR, podría

ascender hasta 54 casos por millón de nacidos vivos en Noruega, siendo inferiores las cifras registradas en Croacia (9,6 casos por millón de nacidos vivos) y Japón (7,8 casos por millón). Según DEBRA (*Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association*), la prevalencia en Escocia [Horn y cols., 1994] sería de 31 casos por millón. En Irlanda, sin embargo, según Humphries y cols. [1996], la estimación sería de 1/80.000. De todos modos, está ampliamente admitido que la determinación de la frecuencia de EB está sujeta a múltiples sesgos y el registro de los casos es siempre incompleto.

En el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), en el período comprendido entre Abril de 1976 y Diciembre de 2004, registramos un total de 27 casos con EB entre un total de 2.204.264 recién nacidos vivos controlados, o lo que es lo mismo, 12 casos por millón de nacidos vivos, con un intervalo de confianza (al 95%) entre 8 y 18. Hay que tener en cuenta que el período de observación del ECEMC son las primeras 72 horas de vida, por lo que una cierta proporción de casos, en los que las primeras manifestaciones se produzcan después de dicho período, no van a ser registrados. Una dificultad importante, a la hora de analizar los casos con EB, proviene del hecho de que en muchos de ellos no se dispone del estudio histológico de microscopía electrónica y otros estudios complementarios (bien por no contar con dichos resultados, o por no haber sido realizados). De los 27 casos, 1 tenía EB simple (de tipo indeterminado), 4 tenían EB con atresia pilórica, 3 tenían EB juntural (de la unión) de tipo no determinado, 1 tenía EB distrófica de Hallopeau-Siemens, 4 EB distrófica recesiva, 1 EB distrófica de tipo indeterminado, y otros 13 EB de tipo no determinado (5 de los cuales eran compatibles con un patrón de herencia recesiva).

Guías para el manejo del paciente con EB

Ante un niño (recién nacido o no) con una posible EB, debe realizarse un cuidadoso examen físico, en el que se evalúen todas las áreas cutáneas y mucosas (conjuntival, respiratoria, oral, anal y genital). En dicha evaluación ha de tenerse en cuenta el tamaño, localización y características de las lesiones, así como la afectación de pelo y uñas, así como los dientes en pacientes más mayores. Durante la infancia pueden presentarse graves problemas, ya que la formación de ampollas, fundamentalmente en las formas de afectación generalizada, puede verse complicada por infección y, en muchos casos, sepsis e incluso muerte. Con frecuencia tienen lugar además complicaciones esofágicas (estenosis, formación de membranas, dificultad o dolor al tragar, especialmente los alimentos sólidos), tráqueo-larín-

geas (oclusión súbita de la tráquea, dificultad respiratoria de gravedad variable, que puede conducir incluso a la muerte por asfixia), músculo-esqueléticas (fundamentalmente contracturas y pseudo-sindactilia, que es común en la EB distrófica de Hallopeau-Siemens, suele ser recurrente y puede producir gran discapacidad), y formación de tumores, destacando especialmente el carcinoma de células escamosas (produciéndose frecuentemente varios tumores primarios, de carácter muy agresivo, con recurrencia local y a veces metástasis, teniendo mala respuesta a quimio y radioterapia), el melanoma maligno (con un riesgo significativo en la infancia en pacientes con EB distrófica AR) y el carcinoma de células basales (cuyo riesgo aumenta a partir de los 40 años, fundamentalmente en la EB simple generalizada).

Por todo esto, se debe establecer una actuación anticipatoria para paliar los efectos. En general, en el paciente con EB se debe procurar:

- Protección frente a traumas mecánicos que pudieran producirse por el roce de la pinza del cordón umbilical (que debe atarse con nudos), con la banda de identificación del recién nacido, cintas adhesivas, ropas inadecuadas, chupetes o pendientes.
- Extremar las precauciones en caso de que sea necesario intubar al paciente o al introducir sondas, y hacerlo sólo en caso de extrema necesidad.
- Protección frente a altas temperaturas.
Drenaje de ampollas y protección frente a infecciones.
- Uso de ropas con tejidos adecuados (de Mepitel, N-terface, gasa impregnada en vaselina o Xeroform, etc). Procurar que el bebé no permanezca desnudo, para así evitar lesiones por roce.
- Evitar el contacto con juguetes o estructuras que pudieran precipitar la formación de ampollas.
Paliar el dolor y prevenir la inflamación.
- Identificar precozmente las complicaciones esofágicas, tráqueo-laríngeas y músculo-esqueléticas, con el correspondiente tratamiento quirúrgico si aparecen y fuera preciso.
- Vigilar la aparición de déficit de hierro y anemia.
- Corregir deficiencias nutricionales.
- Resolver el problema de la ingestión de alimentos en casos con dificultad para la deglución o con lesiones esofágicas.
- Prevenir o resolver situaciones de estreñimiento.
- Teniendo en cuenta que ni la microscopía óptica, ni las características clínicas son suficientes o adecuadas para un diagnóstico correcto, es obligado efectuar primero el estudio histológico mediante microscopía electrónica y técnicas inmunohistoquímicas, para posteriormente tra-

tar de definir el genotipo mediante el estudio de mutaciones, si es posible realizarlo.

- Proporcionar asesoramiento genético e información a la familia en lo que respecta a los cuidados que precisará el paciente y el pronóstico posible de la enfermedad.
- Vigilar aparición de tumores y, en su caso, establecer el tratamiento más adecuado (quirúrgico, quimioterapia/radioterapia).
- Si es preciso, instaurar la fisioterapia más adecuada a cada caso.
- Vigilar la buena salud buco-dental.
- Establecer contacto con asociaciones/grupos de apoyo.

Laboratorios donde se efectúa el estudio molecular de la EB

Desafortunadamente, por lo que hemos podido saber, en ningún laboratorio español se realiza en el momento actual el estudio molecular de la EB.

• Laboratorios europeos en los que se realiza el diagnóstico molecular de los tres tipos principales de EB

(según la información que figura en la base de datos de Orphanet: www.orpha.net). Indicamos a continuación, por países, las personas de contacto y su correspondiente dirección de correo electrónico entre paréntesis:

- Alemania (Freiburgo):
Dr. Christina HAS
(eb-zentrum@haut.ukl.uni-freiburg.de)
- Austria (Salzburgo):
Pr. Johann BAUER
(jo.bauer@salk.at)
- Francia (Niza):
Dr. Guerrino MENEGUZZI
(meneguzz@unice.fr)
- Francia (París):
Dr. Catherine PROST
(prost.francois@free.fr)
Dr. Claudine BLANCHET-BARDON
(claudine.blanchet-bardon@sls.aphp.fr)
- Italia (Roma):
Dr. Daniele CASTIGLIA
(d.castiglia@idi.it)
- Suiza (Lausanne):
Dr. Marcel HUBER
(marcel.huber@chuv.hospvd.ch)

Aparte de los laboratorios europeos mencionados, en la Universidad Thomas Jefferson, de Filadelfia (Estados Unidos), existe un departamento de Dermatología y Biología cutánea, dirigido por el Prof. Jouni UITTO (Jouni.Uitto@mail.tju.edu), con una amplísima experiencia

y que ha contribuido de forma muy relevante a la investigación sobre la EB, y en el que también se realiza el diagnóstico molecular.

• **Laboratorios en los que se realiza el estudio de la EB simple y la EB distrófica (según datos de Orphanet):**

— Francia (Toulouse):

Prof. Patrick CALVAS

(calvas.p@chu-toulouse.fr)

• **Laboratorios en los que se realiza únicamente el estudio de la EB simple (también según datos de Orphanet):**

— Alemania (Colonia):

Dr. Bernhard KORGE

(b.korge@uni-koeln.de)

— Italia (Roma):

Dr. Francesco FIORENTINO

(fiorentino@laboratoriogenoma.it)

— Reino Unido (Dundee):

Dr. David BATY

(david.u.baty@tuht.scot.nhs.uk)

• **Laboratorios en los que se lleva a cabo únicamente el estudio de la EB distrófica:**

— Italia (Brescia):

Prof. Sergio BARLATI

(barlati@med.unibs.it)

Otra dirección importante a tener en cuenta es la del NEBR (National Epidermolysis Bullosa Registry):

e-mail: EB_registry@med.unc.edu

Recursos para pacientes

Aparte de toda la ayuda que les puedan prestar los servicios médicos especializados, en España existe la **“Asociación de Epidermolisis Bullosa de España”** (AEBE), que desarrolla una importante actividad, y cuyos datos de contacto son los siguientes: C/Real. Conjunto Puertogolf, Apt. 36. 29660-Nueva Andalucía. Marbella (Málaga). Teléfono y FAX: 952 816 434. e-mail: aebe@aebe-debra.org

AEBE dispone también de página web, cuyo acceso es: <http://www.aebe-debra.org>

Además, existe la **“Asociación de Epidermolisis Bullosa de Cataluña”**, cuya dirección y teléfono de contacto son los siguientes: Gran Vía de las Corts Catalanes 562, principal 2ª. 08011-Barcelona. Teléfono: 93 451 5550.

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado con una ayuda de la “Fundación 1000 sobre defectos congénitos”

Referencias

- Cassidy AJ, Lane EB, Irvine AD, McLean WHI (2002). The human intermediate filament mutation database <http://www.interfil.org> edn, Dundee, UK.
- Chavanas S, Pulkkinen L, Gache Y, Smith FJD, McLean WHI, Uitto J, Ortonne JP, Meneguzzi G (1996). A homozygous mutation in the PLEC1 gene in patients with epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. *J Clin Invest* 98:2196-2200.
- Colognato H, Yurchenco PD (2000). Form and function: The laminin family of heterotrimers. *Dev Dyn* 218-234.
- Cserhalmi-Friedman PB, Tang Y, Adler A, Krey L, Grifo JA, Christiano AM (2000). Preimplantation genetic diagnosis in two families at risk for recurrence of Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol* 9:290-297.
- Eady RAJ (1998). Epidermolysis bullosa. En: Champion RH, Burton JL, Edling FJG, editors. *Textbook of dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Science. P.437-447 y 1817-1844.
- Ferrari S, Pellegrini G, Mavilio F, De Luca M (2005). Gene therapy approaches for epidermolysis bullosa. *Clin Dermatol* 23(4):430-436.
- Fine J-D, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, editores (1999). Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Fine J-D, Eady RAJ, Bauer EA, Briggaman RA, Bruckner-Tuderman L, Christiano A, Heagerty A, Hintner H, Jonkman M, McGrath J, McGuire J, Moshell A, Shimizu H, Tadini G, Uitto J (2000). Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 42:1051-1066.
- Holbrook KA, Smith LT, Elias S (1993). Prenatal diagnosis of genetic skin disease using fetal skin biopsy samples. *Arch Dermatol* 129:1437-1454.
- Holbrook KA, Fine JD, Elias S, Christiano AM (1999). Prenatal diagnosis of inherited epidermolysis bullosa: ultrastructural, antigenic, and molecular approaches. En: Fine J-D, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, editors (1999). Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Baltimore: Johns Hopkins University Press. P. 351-373.
- Horn HM, Tidman MJ, Priestley GC (1994). The National Epidermolysis Bullosa Register: preliminary Scottish data. *Clin Exper Dermatol* 19:443.
- Humphries MM, Mansergh FC, Kiang AS, Jordan SA, Sheils DM, Martin MJ, Farrar GH, Kenna PF, Young MM, Humphries P (1996). Three keratin gene mutations account for the majority of dominant simplex epidermolysis bullosa cases within the population of Ireland. *Hum Mutat* 8(1):57-63.
- Irvine Ad, McLean WH (2003). The molecular genetics of the genodermatoses: progress to date and future directions. *Br J Dermatol* 148:1-13.
- Lane EB (1994). Keratin diseases. *Curr Opin Genet Derm* 4:412-418.
- Martínez-Mir A, Liu J, Gordon D, Weiner MS, Ahmand W, Fine JD, Ott J, Gilliam TC, Christiano AM (2002). EB simplex superficialis resulting from a mutation in the type VII collagen gene. *J Invest Dermatol* 118:547-549.
- McGrath J, Gatalica B, Li L, Dunnill MGS, McMillan JR, Christiano AM, Eady RAJ, Uitto J (1996). Compound heterozygosity for a dominant glycine substitution and a recessive internal duplication mutation in the type XVII collagen gene results in junctional epidermolysis bullosa and abnormal dentition. *Am J Pathol* 148:1787-1796.

- McGrath JA, Handyside AH (1998). Preimplantation genetic diagnosis of severe inherited skin diseases. *Exp Dermatol* 7:65-72.
- Nakano A, Pfindner E, Pulkkinen L, Hashimoto I, Uitto J (2000). Herlitz junctional epidermolysis bullosa: Novel and recurrent mutations in the LAMB3 gene and the population carrier frequency. *J Invest Dermatol* 115:493-498.
- Nakano A, Chao S-C, Pulkkinen L, Murrel D, Bruckner-Tuderman L, Pfindner E, Uitto J (2002). Laminin 5 mutations in junctional epidermolysis bullosa: Molecular basis of Herlitz vs. Non-Herlitz phenotypes. *Hum Genet* 110:41-51.
- Nobuhara S (2003). The head domain of keratin 5 binds to a dynein light chain, the cytoplasmic motor cargo complex, and might be involved in the distribution of keratin filaments and melanosomes. *J Invest Dermatol* 121:0498A.
- Pfindner E, Nakano A, Pulkkinen L, Christiano AM, Uitto J (2003). Prenatal diagnosis for epidermolysis bullosa: A study of 144 consecutive pregnancies at risk. *Prenat Diagn* 23:447-456.
- Pulkkinen L, Rouan F, Brucker-Tuderman L, Wallerstein R, Garzon M, Brown T, Smith L, Carter W, Uitto J (1998). Novel ITGB4 mutations in lethal and non-lethal variants of epidermolysis bullosa with pyloric atresia: Missense vs. Nonsense. *Am J Human Genet* 63:1376-1387.
- Pulkkinen L, Uitto J (1998). Hemidesmosomal variants of epidermolysis bullosa. Mutations in the $\alpha 6\beta 4$ integrin and the 180-kD Dab-1/loss pemphigoid antigen/type XVII collagen genes. *Exp Derm* 7:46-64.
- Schuman H, Hammami-Hauasli N, Pulkkinen L, Mauviel A, Küster W, Lüthi U, Owaribe K, Uitto J, Bruckner-Tuderman L (1997). Three novel homozygous point mutations and a new polymorphism in the COL17A1 gene: Relation to biological and clinical phenotypes of junctional epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet* 60:1344-1353.
- Uitto J, Christiano AM (1992). Molecular genetics of the cutaneous basement membrane zone. Perspectives on epidermolysis bullosa and other blistering skin diseases. *J Clin Invest* 90:687-692.
- Uitto J, Pfindner E, Jackson LC (2003). Probing the fetal genome: Progress towards non-invasive prenatal diagnosis. *Trends Mol Med* 9:339-343.
- Uitto J, Pulkkinen L (2001). Molecular genetics of heritable blistering disorders. *Arch Dermatol* 137(11):1458-1461.
- Uitto J, Richard G (2004). Progress in epidermolysis bullosa: genetic classification and clinical implications. *Am J Med Genet* 131C:61-74.
- Utam J, Hutton E, Coulombe PA, Anton-Lamprecht I, Yu WC, Gedde-Dahl T Jr, Fine JD, Fuch E (1996). The genetic basis of epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:9079-9084.

TRISOMÍA PARCIAL 7q Y MONOSOMÍA SUBTELOMÉRICA 20p. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE UN CASO Y REVISIÓN

Laura Rodríguez¹, María Luisa Martínez-Fernández¹, Elena Mansilla¹, Paula Blanco Soto¹, Feliciano Martín Sanz² y María Luisa Martínez-Frías^{1,3}

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

² Servicio de Pediatría, Hospital Santa Cristina, Madrid.

³ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Summary

Partial trisomy 7q and subtelomeric monosomy 20p. Clinical presentation of a case and review.

The partial trisomy 7q is characterized by the presence of dysmorphic features, low birth weight, hypotonia, renal and skeletal anomalies, pulmonary hypoplasia and cardiac defects.

The subtelomeric 20p monosomy, is a very rare anomaly which has only being reported in a patient with developmental delay and microcephaly, dysmorphism, and seizures.

We report on a new case with partial trisomy 7q with facial dysmorphism and psychomotor delay, whose high resolution G-band karyotype showed an abnormal chromosome 20. Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis showed that in the short arm of the chromosome 20 (20p) there was extra material from chromosome 7 origin. Thus the infant has partial trisomy 7q and a subtelomeric monosomy 20p. Paternal chromosomes were normal. The karyotype was 46,XY,add(20)(p13).ish der(20)t(7;20)(q33;p13)(tel20p-)(WCP20-)(tel7q+) "de novo".

Introducción

Hasta la fecha se han descrito más de 40 casos con una trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 7 (7q), la mayoría de los cuales poseen además una monosomía parcial de algún otro cromosoma, ya que se han generado como producto de una alteración balanceada de origen parental [Lukusa et al., 1998]. No obstante, entre ellos, se han descrito 18 casos con trisomías 7q puras, en las que no hay ningún otro cromosoma involucrado, como se observa en la Figura 1 [Wahrman y cols., 1978; Yunis y cols., 1980; Novales y cols., 1982; Hoo y cols., 1982; Kardon y cols., 1983; Verp y cols., 1987; Bartsch y cols., 1990; Romain y cols., 1990; Humphreys y cols., 1991; Haslam y cols., 1992; Verma y cols., 1992; Lukusa y cols., 1998; Ndah y cols., 2000; Courtens y cols., 2001; Rodríguez y cols. 2002]. Estos han ayudado a definir las manifestaciones clínicas que se asocian más frecuentemente a la trisomía, que suelen ser bajo peso al nacimiento, hipotonía, rasgos dismórficos que incluyen orejas de baja implantación, cuello corto, hipertelorismo, frente abombada, microretrognatia, cabeza grande, paladar hendido, anomalías esqueléticas y renales, defectos cardíacos e hipoplasia pulmonar junto con retraso del desarrollo.

Por otro lado, de la monosomía de brazo corto del cromosoma 20 (20p) sólo se ha encontrado un trabajo con monosomía subtelomérica 20p, que presentaba retraso men-

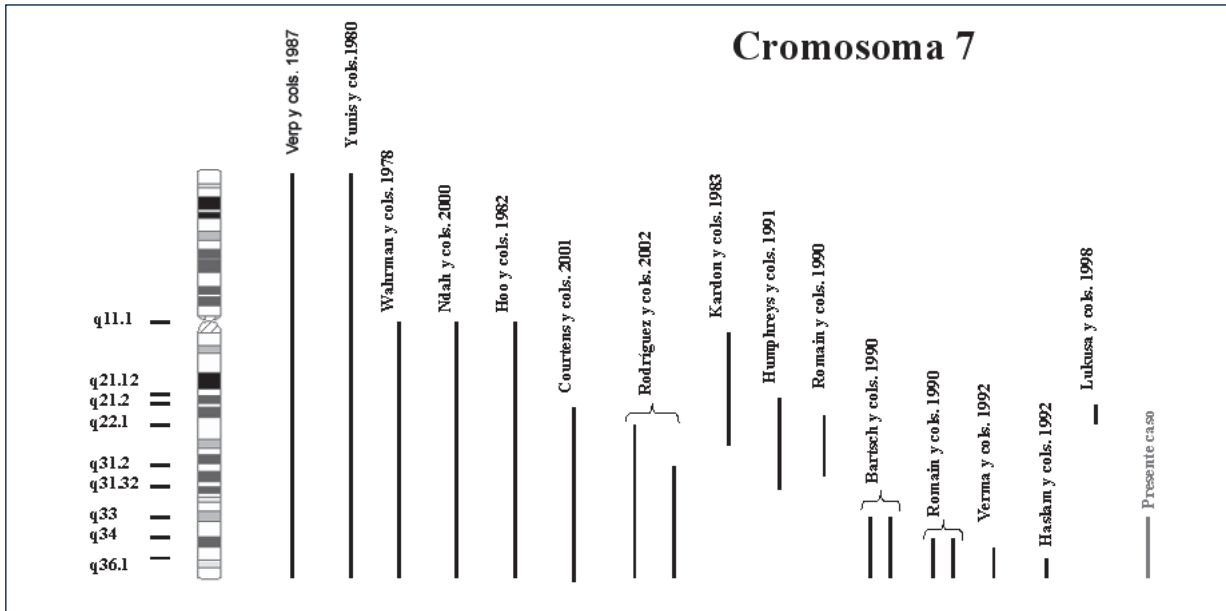
tal con microcefalia, dismorfia facial (cara larga, ojos profundos con fisuras palpebrales hacia arriba y boca pequeña con filtrum corto) y epilepsia, sin otras malformaciones [Baker y cols. 2002].

En este trabajo describimos un nuevo caso con trisomía parcial 7q y monosomía subtelomérica 20p.

Caso clínico

Recién nacido varón, producto del primer embarazo de padres sanos de etnia oriental, no consanguíneos y jóvenes, siendo la edad materna 24 años y la paterna 22 años. La gestación fue normal y controlada. El parto, desencadenado de forma espontánea en la semana 41, fue resuelto por cesárea debido a sufrimiento fetal. Al nacimiento el niño presentó un peso de 2.680g (3<p<25), una talla de 49.5 cm (p50) y un perímetro cefálico de 33.4 cm (25<p<50). En la exploración clínica neonatal se detectó frente abombada, leve retrognatia, epicantus inversus, nariz pequeña, orejas de implantación baja, pies equino-varos bilaterales, leve tendencia a desviación radial de ambas manos y comunicación interventricular (CIV) (Fig. 2 y 3). Ante la presencia de estas anomalías al nacimiento, se solicitó cariotipo de alta resolución. El paciente falleció a la edad de un año por bronconeumonía sin que dispongamos de ningún dato

FIGURA 1



Idiograma del cromosoma 7 con los 18 casos descritos con trisomías 7q puras, ordenados por tamaño del segmento duplicado.

FIGURA 2



Foto clínica del paciente con un mes de vida.

FIGURA 3



Foto clínica del paciente a la edad de 11 meses.

clínico de cual fue su evolución durante ese año, salvo un retraso en la adquisición de habilidades motoras.

Estudio citogenético

Se estudiaron 20 metafases procedentes de linfocitos de sangre periférica del propositus para la realización de un

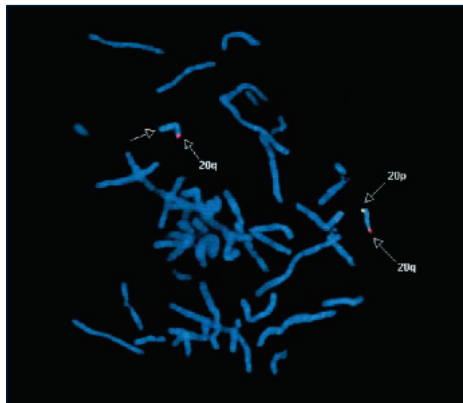
cariotipo con bandas G de alta resolución (550-850 bandas) que reveló la presencia de material extra en el brazo corto de un cromosoma del par 20 (20p) (Fig.4). La aplicación de técnicas de Hibridación in situ con Fluorescencia (FISH) con las sondas específicas de los telómeros del cromosoma 20, mostró ausencia de señal del telómero 20p (Fig.5), lo que puso de manifiesto una delección de dicha región. Además, la aplicación de FISH con la sonda "painting" del 20,

FIGURA 4



Cariotipo de alta resolución del paciente con alteración en un cromosoma del par 20.

FIGURA 5



FISH con las sondas específicas de los telómeros del cromosoma 20 (20p/20q).

reveló que el material extra procedía de otro cromosoma (Fig.6), ya que no se marcaba con dicha sonda.

El patrón de bandas G de alta resolución observado en el material extra sugería que podría tratarse de la región distal del brazo largo del cromosoma 7. Por este motivo, se aplicaron las sondas específicas para los telómeros del cromosoma 7, obteniéndose una señal correspondiente al telómero 7q en el cromosoma 20 alterado (Fig.7). El paciente presentaba por tanto, una trisomía parcial 7q y una monosomía subtelomérica 20p, generado como consecuencia de un derivado de una translocación. Los pa-

dres tenían un cariotipo normal, por lo que la alteración se había producido "de novo". El cariotipo fue por tanto: 46,XY,add(20)(p13).ish der(20)t(7;20)(q33;p13)(tel20p-)(WCP20-)(tel 7q+)"de novo".

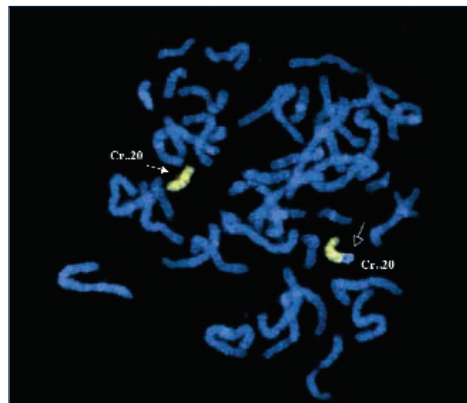
Discusión

Dentro de las anomalías cromosómicas estructurales se encuentran aquellas que involucran a dos cromosomas diferentes, generando un desbalance con pérdida de material de un cromosoma y ganancia de otro. El paciente que se describe tiene una alteración que involucra a dos cromosomas, generando un exceso de material del 7q y un defecto del 20p.

1. Trisomía parcial de la región distal 7q

La mayoría de los pacientes descritos con trisomía 7q, tienen además asociada una delección de otro cromosoma como resultado de una mala segregación de una alteración parental balanceada o de un "crossing over" de un cromosoma 7 invertido. No obstante, se han descrito 18 casos con trisomías 7q puras [Wahrman y cols., 1978; Yunis y cols., 1980; Novales y cols., 1982; Hoo y cols., 1982; Kardon y cols., 1983; Verp y cols., 1987; Bartsch y cols., 1990; Romain y cols., 1990; Humphreys y cols., 1991; Haslam y cols., 1992; Verma y cols., 1992; Lukusa y cols., 1998; Ndah y cols., 2000; Courtens y cols., 2001; Rodríguez y cols., 2002]. En un intento de correlacionar el genotipo con el fenotipo, se han tratado de analizar casos con duplicación de distintas regiones 7q, y se han propuesto entidades clínicas diferentes. En este sentido Verma y cols. [1992], propusieron que los pacientes con la duplicación intersticial 7q22-q31 solían estar más afectados, sin embargo otros autores no han encontrado dicha asociación [Forabosco y cols. 1988]. Como se observa en la Tabla 1, es muy difícil establecer correlaciones genotipo-fenotipo, ya que aunque los pacientes con la región q22-q31 implicada en la duplicación parecen estar más afectados, presentando dismorfias faciales, anomalías renales, esqueléticas y cardíacas junto con retraso del desarrollo [Romain y cols., 1990; Courtens y cols., 2001 y Rodríguez y cols., 2002], el paciente descrito por Humphreys y cols. [1991] que tiene duplicada dicha región, sólo presenta las dismorfias faciales y el retraso del desarrollo sin presentar anomalías estructurales. Por otra parte, los pacientes con duplicaciones de regiones más distales también han presentado anomalías estructurales mayores [Haslam y cols., 1992; Romain et al., 1990; Bartsch et al., 1990; Verma et al., 1992]. Por tanto, con los conocimientos existentes de los casos des-

FIGURA 6



FISH con la sonda painting del cromosoma 20.

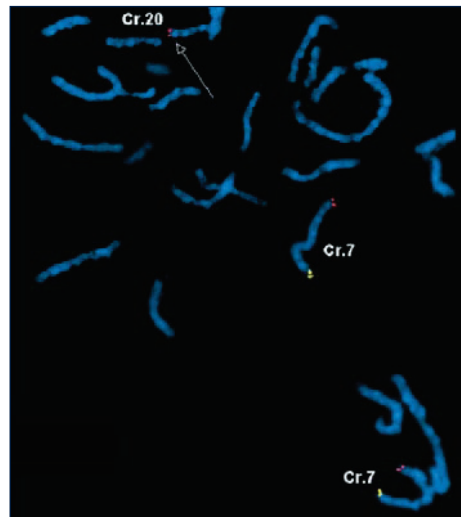
critos hasta la fecha, no es posible establecer una clara relación genotipo-fenotipo asociada a la duplicación 7q.

2. Monosomía subtelomérica de la región 20p

Como ya se ha comentado, la monosomía de la región subtelomérica 20p, sólo ha sido descrita en un paciente de 10 años de edad, que presentaba retraso mental con microcefalia, dismorfia facial (cara larga, ojos profundos con fisuras palpebrales hacia arriba y boca pequeña con filtrum corto) y epilepsia de comienzo en la infancia, pero sin describirse otras malformaciones [Baker y cols. 2002].

En la Tabla 1, se compara el propositus con los casos descritos en la literatura con trisomía 7q puras (18) indicando los diferentes segmentos. Como se puede observar, comparten la mayoría de los rasgos dismórficos, tales como las orejas de baja implantación (14/18), frente abombada (10/18) y microretrognatia (10/18); pero también anomalías esqueléticas (10/18), defectos cardíacos (5/18) y retraso del desarrollo (11/18). Sin embargo, al comparar el propositus con los 2 casos descritos con la misma duplicación (q33-qter) [Bartsch y cols. 1990], los tres comparten dismorfias craneofaciales, pero la cardiopatía y las anomalías esqueléticas sólo se observan en el caso que se describe en este trabajo. Por otro lado es difícil comparar el propositus con el caso descrito con monosomía subtelomérica 20p [Baker y cols. 2002] debido a la diferencia del periodo de observación.

FIGURA 7



FISH con las sondas específicas de los telómeros del cromosoma 7 (7p/7q).

Por todo lo descrito, las manifestaciones clínicas que presenta el propositus se justificarían en su mayoría por la duplicación 7q, aunque las diferencias con otros pacientes podrían explicarse porque a nivel molecular el segmento duplicado no sea exactamente el mismo, o bien por la repercusión clínica de la monosomía subtelomérica 20p, aún poco descrita.

Este caso tiene la dificultad añadida de que se trata de un niño de etnia oriental, por lo que la identificación de los rasgos dismórficos puede ser más complicada en nuestro medio. Dado el incremento que se viene produciendo en la inmigración, el aspecto de las diferentes etnias ha de tenerse presente en la evaluación de los rasgos dismórficos. No obstante, y mientras no se tenga más experiencia en estos aspectos, ante la duda y sobre todo si existe algún otro defecto congénito de más fácil identificación, o falta de medro, se debería solicitar un estudio cromosómico.

Agradecimientos

Agradecemos la asistencia técnica de laboratorio de Cándida Calderón y Cristina Arroyo.

TABLA 1
MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A TRISOMÍAS 7q

	VERP Y COLS. 1987	YUNIS Y COLS. 1980	WAHRMAN Y COLS. 1978	NDAH Y COLS. 2000	HOO Y COLS. 1982	KARDON Y COLS. 1983	COURTENS Y COLS. 2001	HUMPHREYS Y COLS. 1991	ROMAIN Y COLS. 1990	LUKUSA Y COLS. 1998	RODRIGUEZ Y COLS. 2002	HASLAM Y COLS. 1992	BARTSCH Y COLS. 1990	VERMA Y COLS. 1992	N=	PRESENTE		
Segmento duplicado	tris 7	tris 7	7q arm	arm	q11-qter	q11-q22	q21.2-qter	q21.12-q31.32	q22-q31	q34-qter	qter	q21.2-q22.1	qter q31.2-qter	q22-q36.1	q33-qter	q33-qter	q36-qter	q33-qter
Muerte neonatal	+	+		+														4
Bajo peso al nacimiento			+					+	+	+								7
Cabeza grande				+	+													8
Fontanelas abiertas					+													2
Frente abombada			+	+					+									10
Hipertelorismo	+	+	+	+														10
Epicantus			+															4
Fisuras palp. pequeñas																		2
Nariz pequeña																		4
Orejas baja implantación	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+							14
Paladar ojival				+	+	+				+	+							6
Labio leporino																		1
Micro/retrognatia	+	+		+				+	+									10
Cuello corto	+	+	+	+	+	+	+			+	+							12
Mamilas separadas				+	+			+										3
Hipotonia	+	+								+	+							8
Anomalías esqueléticas	+	+	+	+						+	+	+	+					10
Kifoscoliosis																		1
Malformaciones renales	+	+	+	+						+								10
Hipoplasia pulmonar	+	+		+														4
Defectos cardíacos			+	+	+													5
Anomalías genitales																		5
Retraso del desarrollo			+							+	+	+	+					11

Referencias

Baker E, Hinton L, Callen DF, Atree M, Dobbie A, Eyre H, Sutherland G, Thompson E, Thompson P, Woollatt E, Haan E (2002): Study of 250 children with idiopathic mental retardation reveals nine cryptic and diverse subtelomeric chromosome anomalies. *Am J Med Genet* 107:285-293.

Bartsch O, Kalbe U, Ngo TKN, Lettau R, Schwinger E (1990): Clinical diagnosis of partial duplication 7q. *Am J Med Genet* 37:254-257.

Courtens W, Vroman S, Vandenhove J, Wiedeman U, Schinzel A (2001): Pre- and perinatal findings in partial trisomy 7q resulting from balanced parental translocations t(7;21) and t(4;7). *Prenat Diagn* 21:642-648.

Forabosco A, Baroncini A, Dalpra L, Chessa L, Giannotti A, Maccagnani F, Dallapiccola B. (1988): The phenotype of partial dup(7q) re-considered: A report of five cases. *Clin Genet* 34:48-59.

Haslam JS, Norman AM (1992): De novo inverted duplication of chromosome 7q. *J Med Genet* 29:837-838.

Hoo JJ, Lorenz R, Fischer A, Fuhrmann W (1982). Tiny interstitial duplication of proximal 7q in association with a maternal paracentric inversion. *Hum Genet* 62:113-116.

Humphreys MW, Magee AC, Nevin NC (1991): Duplication 7q resulting from a maternal insertional translocation. *J Med Genet* 28:274.

Kardon NB, Pollack L, David J, Broekman A, Krauss M (1983): De novo duplication of the 7q11-q22 region. *J Med Genet* 20:471-473.

Lukusa T, Fryns JP (1998): Syndrome of facial, oral and digital anomalies due to 7q21.2-q22.1 duplication. *Am J Med Genet* 80:454-458.

Ndah BV, Stead JA, Brancazio LR, Hummel M, Wenger SL (2000): Prenatal detection of trisomy for the entire long arm of chromosome 7. *J Med Genet* 37: 551-553.

Novales MA, Fernandez-Novoa C, Hevia A, San Martín V, Galera H (1982): Partial trisomy for the long arm of chromosome 7. Case report and review. *Hum Genet* 62:378-381.

Rodríguez L, López F, Paisán L, Portugués de la Red MM, 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.

Romain DR, Cairney H, Stewart D (1990): Three cases of partial trisomy 7q owing to rare structural rearrangements of chromosome 7. *J Med Genet* 27:109-113.

Verma RS, Conte RA, Pitter JH (1992): Tandem duplication of the terminal band of the long arm of chromosome 7 (dir dup(7)(q36-qter)). *J Med Genet* 29:344-345.

Verp MS, Amarose AP, Esterly JR, Moawad AH (1987): Mosaic trisomy 7 and renal dysplasia. *Am J Med Genet* 26: 139-143.

Vogel W. Partial duplication 7q. In Yunis JJ (ed)(1977): *New Chromosomal syndromes*. New York: Academic Press. p 185-195.

Wahrman J, Cohen MM, Rosenmann A, Goitein R, Richler C, Dagan J (1978): A long unidentifiable extra chromosomal segment – a possible duplication of human 7q. *Cytogenet Cell Genet* 20:160-168.

Yunis E, Ramirez E, Uribe JG (1980): Full trisomy 7 and Potter syndrome. *Hum Genet* 54:13-18.

ANÁLISIS DE LOS PRINCIPALES ASPECTOS CLINICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS REGISTRADOS EN EL ECEMC

E. Bermejo¹, J. Mendioroz¹, L. Cuevas¹, E. Mansilla¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}

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

² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Summary

Title.- Analysis of the main clinical-epidemiological aspects of newborn infants with congenital defects registered through the ECEMC.

Some clinical aspects of the total set of infants registered by the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) during the period 1980-2004, have been analyzed through an epidemiological approach. The ECEMC is defined as a clinical-epidemiological research program on congenital defects, and is built on an ongoing case-control, hospital-based registry of newborn infants in Spain. The ECEMC database for the study period is constituted by a total of 32,883 infants with congenital anomalies detected during the first 3 days of life, that represent 1.61% of the total births surveyed (2,045,751). In order to study the clinical presentation of infants with birth defects, the classification system developed in the ECEMC [Martínez-Frías et al., 2002: Rev Dismor Epidemiol V(1):2-8], which is based in the most modern concepts in Dysmorphology, has been applied. The infants were distributed in the 3 main groups of isolated, multiply malformed, and syndromes, as well as some other subgroups. The analysis of the time distribution of the prevalence of the 3 main groups of clinical presentation confirmed a significant decrease for all of them, that may be considered, at least in great part, as a consequence of the impact of the interruption of some affected pregnancies after the prenatal detection of anomalies. After studying the distribution by clinical presentation of 17 defects that were selected (based on their relative high frequency at birth, or the high morbidity/mortality that they bear, and their monitoring in other countries), a high clinical heterogeneity was evident, since most of them are presented as isolated, or associated to other birth defects. Some, such as gastroschisis, hypospadias, or anencephaly, tend to present isolated, while other, such as anophthalmia/microphthalmia, abdominal wall defects and bilateral renal agenesis, use to be associated to other developmental abnormalities. The etiologic distribution of infants with congenital anomalies has also been studied, and the different syndromes identified in the ECEMC has been detailed, indicating their respective gene map location if known (based on the OMIM database up to July 2005), as well as their minimum birth prevalence in the Spanish population (based on the ECEMC database).

The study concludes highlighting the importance of accurate case definition and classification in clinically homogeneous groups in order to optimize, not only the power of epidemiological studies in investigating the causes of birth defects, but the molecular analysis of patients with accurate clinical diagnoses. Thus, probably molecular genetic studies implemented to birth defects epidemiology will also help to reach the final objective of infants being born healthy.

Introducción

En el ECEMC siempre se ha dedicado una especial atención al estudio de los aspectos clínicos de los defectos congénitos, considerando que tales aspectos, además de tener entidad suficiente como para ser objeto específico de investigación, constituyen la base sobre la que se deben asentar el resto de los análisis epidemiológicos encaminados a la búsqueda de las causas por las que se altera el desarrollo prenatal. El tiempo ha ido confirmando lo acertado de dicho enfoque, utilizado en el ECEMC desde sus inicios. Su aplicación se hizo extensiva tanto a la fase de registro como a la de fase de análisis. Así, desde que el programa comenzó a funcionar, se incluyó en la metodología del Registro la obligatoriedad de describir pormenorizadamente todos y cada uno de los defectos presentes en cada niño,

no bastando con referir únicamente el diagnóstico final, ni los defectos más graves o evidentes, o el defecto por el cual el paciente hubo de ser ingresado en un centro hospitalario, o el defecto causante de su muerte en los casos pertinentes. De este modo, se otorgó a los defectos menores o leves, que tan importantes han mostrado ser para el análisis dismorfológico, el mismo valor que a los graves. Y esta filosofía se ha mantenido así desde el inicio del registro del ECEMC en 1976 hasta la actualidad, lo cual ha hecho posible multitud de análisis que de otro modo no habrían sido factibles. En definitiva, ha sido uno de los hechos que han permitido que el ECEMC no fuera sencillamente un registro de casos, válido para el estudio de frecuencias, sino un programa de investigación sobre otras muchas facetas de los defectos congénitos, como así ha demostrado la trayectoria del grupo que lo integra, en sus diferentes publicacio-

nes. Esa visión global y de futuro, que ha sido una constante en toda su historia, se ha plasmado también en la organización, desde hace años, de un banco de muestras biológicas de los niños con defectos congénitos a los que se realizaba el cariotipo. Tras el gran avance de los estudios moleculares, una vez secuenciado el Genoma Humano, dicho banco, que ha seguido en expansión a lo largo del tiempo, es ahora una gran promesa para estudios moleculares, ya que éstos pueden basarse en entidades clínicas muy bien estudiadas y definidas.

En este capítulo, se han efectuado una serie de análisis epidemiológicos, con el fin de ofrecer una visión global acerca de los principales aspectos clínicos de los recién nacidos con defectos congénitos registrados por el ECEMC.

Material y Métodos

Por lo que se refiere al material estudiado en el presente capítulo, se han analizado los datos registrados por el ECEMC en el período comprendido entre Enero de 1980 y Diciembre de 2004. El ECEMC, tal como se define en el Manual Operacional que rige su funcionamiento [Martínez-Frías, 2003], es un programa de investigación clínica y epidemiológica sobre los defectos congénitos, basado en un sistema permanente de registro de niños recién nacidos con anomalías. El ECEMC lleva funcionando más de 29 años, desde que fuera creado por María Luisa Martínez-Frías en Abril de 1976, y desde entonces hasta Diciembre de 2004 (que es el último año analizado), este programa ha controlado un total de 2.177.110 recién nacidos vivos (RNV), de los que 34.623 (1,59%) presentaban defectos congénitos detectados durante los 3 primeros días de vida. La recogida de datos sobre recién nacidos muertos (RNM) se inició en Enero de 1980 y, desde ese momento hasta Diciembre de 2004, se controlaron un total de 12.620 RNM, de los que 617 (4,89%) fueron malformados. Con el fin de ofrecer cifras referidas al **total de recién nacidos** (sean éstos nacidos vivos o mortinatos) se ha limitado el presente estudio a los datos recogidos desde 1980. Así pues, el material analizado en este capítulo corresponde al total de 2.045.751 recién nacidos (RNV+RNM) controlados desde 1980 hasta 2004, entre los que 32.883 (1,61%) presentaron defectos congénitos detectables durante los tres primeros días de vida y fueron registrados según establece la metodología operacional a la que se ha hecho alusión más arriba.

En cuanto a los métodos empleados para la obtención de los resultados que se presentan, además de los métodos descriptivos más habituales en epidemiología, cabe destacar una metodología más específica, que es la empleada pa-

ra el **análisis clínico en el ECEMC**. El fundamento del análisis clínico llevado a cabo en el ECEMC reside en el sistema de clasificación aplicado, que ha sido diseñado en el propio programa [Martínez-Frías y cols., 1991; Martínez-Frías y cols., 2002; Martínez-Frías y Urioste, 1994] y que se asienta en los más modernos conceptos dismorfológicos y de la biología del desarrollo, con el fin de conferirle la mayor utilidad. Para poder aplicar dicho sistema de clasificación, es preciso cubrir varias fases de un detallado proceso, que se describe a continuación:

1. **Fase de recogida de los datos:** El proceso lo inicia el *Grupo Periférico del ECEMC*, que está integrado por unos 400 médicos de toda España (que figuran en la sección VIII de este Boletín) que colaboran voluntariamente con el programa, siguiendo su estricta metodología. El Grupo Periférico lleva a cabo la **detección de los casos**, mediante los métodos rutinarios de exploración de los recién nacidos. Para dichos casos, realizan una **exhaustiva descripción de todos los defectos** que presentan, sean éstos mayores, menores o leves. Dicha descripción se recoge en el apartado correspondiente de los protocolos del ECEMC, en los que también se incluyen datos demográficos, datos de la historia familiar, historia obstétrica y exposiciones de todo tipo durante el embarazo, e incluso previas al mismo, hasta completar un total de más de **300 datos por niño**. Dichos datos son útiles a la hora de determinar las causas de los defectos que presenta cada paciente, además de ser utilizados para los estudios de epidemiología descriptiva y analítica. La descripción de los defectos se complementa con las **imágenes y resultado de los estudios diagnósticos pertinentes en cada caso**.
2. **Fase de procesado y codificación:** El *Grupo Coordinador del ECEMC*, una vez que recibe toda la documentación que envía el Grupo Periférico, lleva a cabo, entre otras cosas, la **codificación detallada de todos y cada uno de los defectos** presentes en cada niño registrado. Para ello se utiliza una versión modificada y ampliada (con el fin de aumentar su especificidad e incrementar su versatilidad) de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), seguida de un sistema propio de codificación global del niño en 3 niveles [Martínez-Frías y cols., 1991; Martínez-Frías y cols., 2002; Martínez-Frías y Urioste, 1994]. Para ello, se realiza el **análisis dismorfológico** de los defectos presentes en cada niño, con objeto de tratar de identificar las posibles vías patogénicas que han dado lugar a los mismos, así como los distintos errores de la morfogénesis. Tanto unas como otros, son codificados en los 3 niveles descritos.

3. **Fase de diagnóstico:** Teniendo en cuenta todo lo anterior, así como el resultado del estudio citogenético de alta resolución, y molecular si procede, se realiza una **valoración global de cada niño**, para tratar de diagnosticar algún síndrome cromosómico, génico (conocido o, incluso, no descrito con anterioridad) o ambiental, si no se había hecho ya previamente. En esta fase se efectúa un detallado **análisis de la historia familiar y prenatal**, encaminado a la identificación de las posibles causas genéticas o ambientales del cuadro clínico que presenta cada niño. En los casos en los que no es posible llegar a un diagnóstico definitivo, si el juicio clínico apunta a algún diagnóstico, se solicitan al médico correspondiente del Grupo Periférico los estudios complementarios, o los datos sobre la evolución, que puedan contribuir al diagnóstico final, y son reevaluados una vez recibidos.

El **análisis dismorfológico**, al que se hacía referencia en el punto 2 anterior, también se realiza en varias etapas. La primera de ellas consiste en tratar de establecer posibles relaciones patogénicas entre los defectos presentes en cada niño, procurando identificar el tipo de procesos ocurridos a lo largo del desarrollo prenatal y, en caso de que unos defectos hayan podido dar lugar a otros de manera secuencial, definir los defectos primarios y los defectos secundarios derivados de ellos. Se trata asimismo de identificar los diversos patrones dismorfogénicos, teniendo en cuenta los más modernos conceptos de los errores de la morfogénesis. Una vez hecho esto, ya es posible clasificar cada niño en uno de los 3 grandes grupos de presentación clínica: Aislados, Polimalformados y Síndromes. Dentro de cada uno de estos 3 grupos principales se han diferenciado varios subgrupos distintos. Como se ha dicho previamente, todos los procesos patogénicos, patrones dismorfogénicos, grupos y subgrupos de presentación clínica, son codificados convenientemente en cada niño para poder ser identificados si es preciso en la base de datos del ECEMC y analizados conjuntamente. Los grupos y subgrupos clínicos establecidos son los siguientes:

- **Aislados:** Son niños que presentan una única alteración del desarrollo prenatal, que puede manifestarse en un único defecto, o en varios que han sido originados secuencialmente a partir de un defecto primario. Dentro del grupo de Aislados pueden distinguirse varios subgrupos: *Aislados en sentido estricto*, *Secuencias malformativas*, *Secuencias deformativas (de origen extrínseco, intrínseco, o desconocido)*, y *Secuencias o procesos disruptivos*. En la edición del Boletín del ECEMC publicada en 2004 puede consultarse la definición detallada y ejemplos de cada uno de estos subgrupos [Bermejo y cols., 2004]
- **Polimalformados:** Son 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 una o varias de las siguientes categorías o patrones dismorfogénicos, que también se describieron en detalle en el Boletín anterior [Bermejo y cols., 2004]: *Defectos de Zona de Desarrollo (DZD)* [Martínez-Frías y cols., 2002], *Asociaciones de Alta Frecuencia (AAF)*, y *Complejos malformativos* (tradicionalmente denominados "Espectros").
- **Síndromes:** se trata de 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.

A lo largo de este capítulo se mostrarán diversos resultados derivados de la aplicación de esta metodología de análisis clínico-dismorfológico.

Resultados

1. Análisis del tipo de presentación clínica

En la Tabla 1 se muestra la distribución de todos los niños con defectos congénitos registrados en el período analizado (Enero de 1980 a Diciembre de 2004), en los 3 grupos principales de presentación clínica (aislados, polimalformados y síndromes) que han sido descritos en el epígrafe de Material y Métodos, así como en los diversos subgrupos establecidos dentro de los grupos anteriores. De dicha distribución, destacan los siguientes datos:

- Como viene siendo habitual, el grupo mayoritario de presentación clínica es el de los Aislados, que representa el 70,78% del total de 32.883 niños registrados con defectos congénitos. Por tanto, el 29,22% son niños con múltiples defectos al nacimiento, que es la suma del 12,55% de niños con síndromes, y el 16,67% restante, que son niños polimalformados en los que no se pudo llegar a un diagnóstico causal.
- Del grupo de 23.274 niños con defectos *Aislados*, el 92,37% presentaban un único defecto. Del resto, 1.235 (es decir, el 5,31% del total de aislados) presentaban *secuencias malformativas* (que, como se indica en la Tabla 1, representan el 3,76% del total de niños con defectos congénitos). Un total de 265 niños tenían defectos considerados *secuenciales a procesos deformativos* (179 tenían secuencias deformativas de causa extrínseca, 6

TABLA 1

DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PATRÓN MALFORMATIVO QUE SE IDENTIFICÓ EN LOS NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS REGISTRADOS EN EL PERIODO DE TIEMPO ESTUDIADO

GRUPOS	PERIODO 1980 - 2004	
	Nº	%
AISLADOS		
Sólo un defecto-un código	20407	62,06
Un defecto-varios códigos	1092	3,32
Secuencias malformativas	1235	3,76
Secuencias deformativas de causa extrínseca	179	0,54
Secuencias deformativas de causa intrínseca	6	0,02
Secuencias deformativas de causa desconocida	80	0,24
Procesos disruptivos	275	0,84
Total Aislados	23274	70,78
POLIMALFORMADOS		
Varios defectos menores	788	2,40
Defectos de zona de desarrollo (DZD)	1998	6,08
Asociaciones de alta frecuencia	14	0,04
Complejos malformativos	92	0,28
Polimalformados en sentido estricto	2591	7,88
Total Polimalformados	5483	16,67
SINDROMES		
Embriofetopatías	189	0,57
Cromosómicos	2920	8,88
Autosómicos dominantes	287	0,87
Autosómicos recesivos	284	0,86
Ligados al X dominantes	20	0,06
Ligados al X recesivos	11	0,03
De Gen contiguo-microdelección	63	0,19
Secuencias repetitivas de ADN	15	0,05
Génicos de etiología desconocida	251	0,76
De etiología desconocida	86	0,26
Total de Síndromes	4126	12,55
TOTAL NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS	32883	100.-

eran de causa intrínseca, y en 80 se desconoce la causa del proceso deformativo). En total, los niños con secuencias deformativas representan el 1,14% de los niños con defectos aislados, y el 0,81% del total de niños con defectos congénitos. El porcentaje de niños con anomalías secundarias a *procesos disruptivos* es similar (0,84% del total, y 1,18% de los niños con defectos aislados).

- En la Tabla 1 se muestra también la distribución de los 5.483 niños *Polimalformados* en los diferentes subgrupos que se han establecido. Es importante destacar que, entre ellos, 788 (14,37% de los niños polimalforma-

dos) tenían *únicamente defectos menores*. Conviene subrayar la importancia de este grupo de niños, ya que la presencia de alteraciones menores del desarrollo prenatal, debe alertar acerca de la posible existencia de otras alteraciones menos evidentes, que han de descartarse mediante la realización de los estudios complementarios pertinentes. Además, muchos síndromes génicos y cromosómicos, así como la exposición prenatal a muchos teratógenos, sólo dan lugar a defectos menores en el momento del nacimiento, por lo que es importante efectuar un detallado seguimiento de estos pacientes, cuya evolución puede ser esclarecedora con respecto al diagnóstico.

- Por lo que respecta a los *síndromes* (Tabla 1), los más frecuentemente identificados son los *cromosómicos*, que representan el 70,77% del total de niños con síndromes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que del total de 2.920 casos con alteraciones cromosómicas, 2.387 (81,75%) tenían *trisomía 21* (síndrome de Down), y los restantes 533 niños tenían alteraciones numéricas afectando a otros cromosomas, o alteraciones cromosómicas estructurales. Con respecto a las alteraciones estructurales, hay que destacar que su detección depende en gran medida de la resolución del estudio citogenético, y de la posibilidad de efectuar ciertos estudios moleculares. En el ECEMC se vienen realizando desde hace ya bastantes años, y con gran éxito, cariotipos de alta resolución, que complementados con la aplicación de técnicas de hibridación *in situ*, permiten la detección de un número cada vez mayor de alteraciones estructurales de los cromosomas.
 - Como se puede observar en la Tabla 1, a los síndromes cromosómicos les siguen en importancia numérica, pero a bastante distancia, los *síndromes autosómicos dominantes*, los *autosómicos recesivos* y, con una frecuencia mucho menor, los *síndromes ligados a X (dominantes o recesivos)*.
 - Un grupo que merece una especial mención es el de las *embriofetopatías*, producidas por la acción de teratógenos conocidos, y que aunque sólo representan el 0,57% del total de niños con defectos congénitos, constituyen el 4,58% del total de síndromes, o el 10,87% de dicho total si se excluyen los casos con síndrome de Down. Es importante señalar que muchas de tales embriofetopatías, se pueden prevenir hoy día.
- En la Gráfica 1 se ha representado la evolución de las 3 formas principales de presentación clínica (aislados, polimalformados y síndromes) en 3 períodos de tiempo. El primer periodo corresponde a los años anteriores a la aprobación en España (en 1985) de la ley por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo por defectos fetales,

entre otros supuestos. Ello implica que en dicho período la frecuencia de los defectos congénitos no estaba modificada por las interrupciones del embarazo. Como se puede apreciar en la Gráfica 1, las 3 formas de presentación clínica han disminuido a lo largo de los 3 períodos estudiados, aunque dicha disminución sólo es estadísticamente significativa (y el descenso es más intenso) para el grupo de defectos Aislados (que es el más frecuente) y el de Síndromes. Estos descensos son atribuibles, fundamentalmente, al impacto de las interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs) por alteraciones en el feto. Con respecto al descenso significativo de los síndromes, está muy influido por la importante disminución del número de recién nacidos con síndrome de Down, para cuya detección prenatal hay planes específicos que se vienen poniendo en práctica desde hace varias décadas.

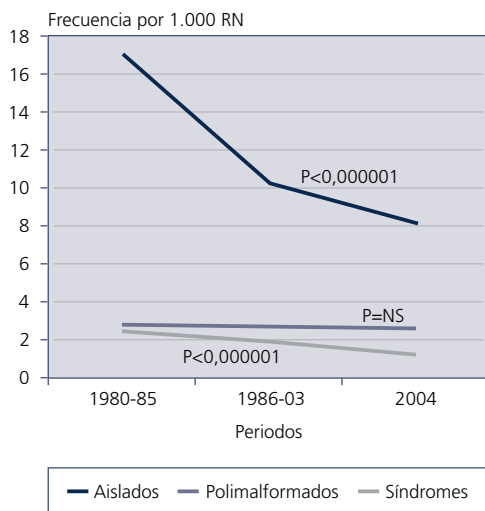
La razón por la que el descenso registrado para los polimalformados no es estadísticamente significativo, probablemente sea que al haber mejorado los medios diagnósticos, han aumentado las posibilidades de detección de defectos que hace sólo unos años no se detectaban tan fácilmente, con lo que aumenta la probabilidad de que niños que antes se consideraba que presentaban un defecto aislado, ahora sean polimalformados.

Aunque la explicación fundamental de los descensos registrados en la Gráfica 1 sea la realización de IVEs, hay otro hecho que, aunque esté teniendo un impacto mucho

menor, al menos por el momento, también debe estar influyendo en cierta medida. Se trata del progresivo aumento de la cultura sanitaria de la población, que poco a poco va poniendo en práctica determinadas actitudes y medidas preventivas que hoy se sabe que contribuyen al mejor desarrollo prenatal. No obstante, es importante destacar que muchos de los defectos congénitos graves tienen su origen en etapas muy precoces de la gestación, en el período denominado *blastogénesis*, que abarca los 28 primeros días del desarrollo (hasta 6 semanas después de la última regla de la madre). Durante buena parte de ese período, no es posible saber con certeza si una mujer está embarazada, y de hecho muchos embarazos se confirman al final o una vez concluida la blastogénesis. Por esto, muchas de las medidas preventivas que hoy se conocen no son efectivas si no se ponen en práctica desde antes de buscar el embarazo. En la Gráfica 2 se observa que la prevalencia de recién nacidos que presentan algún defecto de la blastogénesis ha experimentado un descenso estadísticamente significativo a lo largo del tiempo. Dado que las alteraciones de la blastogénesis, generalmente, dan lugar a defectos graves cuya detección prenatal es cada vez más frecuente, la disminución que se aprecia en su prevalencia al nacimiento es debida principalmente al impacto del diagnóstico prenatal y subsecuente IVE en ciertas gestaciones.

En la Tabla 2 se muestra la distribución por tipo de presentación clínica para 17 defectos congénitos selecciona-

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



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

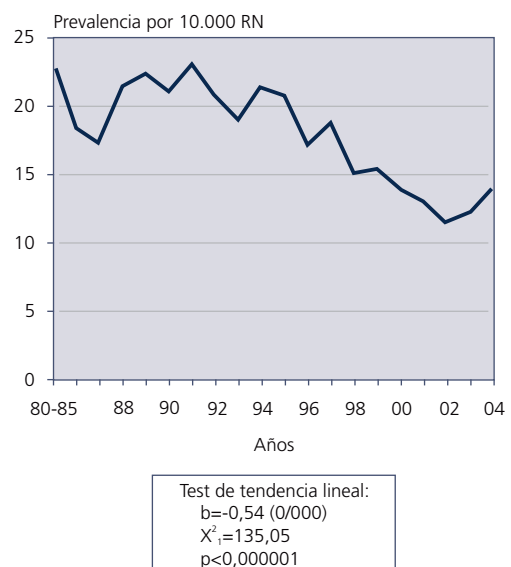


TABLA 2

**DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA
(AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES). PERIODO: 1980 - 2004**

MALFORMACIÓN	AISLADOS(a)		SECUNDARIOS		POLIMALFORMADOS		SÍNDROMES		TOTAL (b)
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Anencefalia	279	88,6	1	0,3	31	9,8	4	1,3	315
Espina bífida	474	77,1	0	0,0	112	18,2	29	4,7	615
Encefalocele	58	45,0	1	0,8	41	31,8	29	22,5	129
Hidrocefalia	152	19,9	163	21,4	287	37,6	161	21,1	763
Anoftalmía o microftalmía	34	9,7	6	1,7	197	56,0	115	32,7	352
Anotia/Microtia (c)	179	59,3	0	0,0	99	32,8	24	7,9	302
Fisura paladar	430	46,3	166	17,9	216	23,3	116	12,5	928
Labio leporino ± fis. Paladar	811	73,0	2	0,2	187	16,8	111	10,0	1111
Atresia/estenosis de esófago	213	53,0	0	0,0	146	36,3	43	10,7	402
Hernia diafragmática	243	67,1	1	0,3	97	26,8	21	5,8	362
Atresia/estenosis de ano/recto	193	43,4	9	2,0	203	45,6	40	9,0	445
Hipospadias	2868	89,6	0	0,0	277	8,7	56	1,7	3201
Onfalocele	98	45,6	0	0,0	75	34,9	42	19,5	215
Gastrosquisis	81	94,2	0	0,0	5	5,8	0	0,0	86
Reducción extremidades	594	47,6	41	3,3	395	31,6	219	17,5	1249
Defecto de la pared corporal (d)	0	0,0	5	14,3	30	85,7	0	0,0	35
Agnesia renal bilateral	27	32,5	2	2,4	50	60,2	4	4,8	83

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

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

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

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

dos sobre la base de su frecuencia, su alta morbi-mortalidad, y el hecho de ser los defectos que se someten a vigilancia en la mayoría de los registros de otros países. En la tabla se indica, para cada defecto, el número de casos con cada uno de los tipos de presentación clínica (aislados, secundarios, polimalformados y síndromes), y su porcentaje con respecto al total de casos con cada defecto (que figura en la columna derecha). Por ejemplo, del total de 763 casos registrados con hidrocefalia, 152 (19,9%) presentaban el defecto aislado, en 163 casos (21,4%) el defecto era secundario a otra alteración primaria del desarrollo (espina bífida en la mayoría de ellos), 287 casos (37,6%) eran niños polimalformados en los que no se pudo reconocer ningún síndrome, y los 161 niños restantes (21,1%) tenían algún síndrome conocido. Los defectos analizados muestran una gran *heterogeneidad en cuanto al tipo de presentación clínica*, aunque no todos con las mismas proporciones. Así, hay algunos defectos que *tienden a presentarse aislados*, como la gastrosquisis, el hipospadias y la anencefalia, que son aislados en más del 88% de los casos. La importancia de este dato radica en que si prenatalmente, o al nacimiento, se observa alguno de estos defectos, lo más probable es que no haya otras alteraciones concomitantes, lo que constituye una información valiosa en la toma de decisiones. Otros defectos se presentan como alteración *secundaria a*

otro defecto congénito con cierta frecuencia, como ocurre con la hidrocefalia (que lo es en el 21,4% de los casos) o la fisura del paladar (que es secundaria a micrognatia en el 17,9% de los casos). Este aspecto es importante para el diagnóstico prenatal, ya que si la ecografía revela algún defecto que pueda haber sido originado por la existencia de otro defecto primario, debe realizarse el despistaje del defecto primario y viceversa. Pero, además, es importante para la investigación de sus causas. En cuanto a los defectos que tienden a presentarse *asociados a otras alteraciones del desarrollo prenatal*, siempre que se detecte alguno de tales defectos, al ser muy probable la coexistencia de otras alteraciones, debe realizarse un exhaustivo despistaje de las mismas. Finalmente, destacar que algunos de los defectos seleccionados, como la gastrosquisis y los defectos de la pared corporal ("celosomía/pleurosomía") no forman parte de ningún cuadro sindrómico en los datos del ECEMC, y otros (como la anencefalia y el hipospadias) lo hacen sólo raramente.

Muchos de estos resultados tienen una importante implicación translacional, fundamentalmente en el área del diagnóstico prenatal y del asesoramiento a los padres, para los que el conocimiento de la probabilidad de cada defecto de presentarse asociado a otras alteraciones del desarrollo prenatal es esencial en la toma de ciertas decisiones.

2. Análisis etiológico

En la Tabla 3 se puede apreciar la distribución etiológica de la totalidad de los recién nacidos con defectos congénitos registrados por el ECEMC desde Enero de 1980 a Diciembre de 2004. Para ello se han considerado los 4 grupos etiológicos principales: causa genética, ambiental, multifactorial y desconocida en sentido estricto. Dentro de los 2 primeros grupos se han establecido una serie de subgrupos etiológicos más concretos y homogéneos. Para cada grupo y subgrupo etiológico, se indica el número de casos y el porcentaje que esa cifra representa con respecto al total de niños malformados de todo el período. En el grupo de causa ambiental se han incluido, dentro del subgrupo denominado "Otros factores ambientales", los niños que presentan cuadros deformativos de origen extrínseco conocido (por ejemplo, alteraciones derivadas de compresión intrauterina por tener la madre útero bicorne, o por bridas amnióticas, etc.). Con respecto a los datos que recoge la Tabla 3, hay que tener en cuenta que las cifras de todos los grupos y subgrupos son *estimaciones mínimas de la frecuencia real* con la que se producen dichos cuadros clínicos, puesto que en el grupo de causa desconocida se incluyen niños en los que no se ha podido llegar a un diagnóstico etiológico por no disponer de algún estudio complementario imprescindible para ello, como el cariotipo, determinados estudios moleculares, pruebas de diagnóstico por imagen, la necropsia en los casos fallecidos, o datos sobre la evolución en los casos con mejor pronóstico. Además, en algunos de los casos más recientes aún se está completando su estudio, por lo que de momento permanecen en el grupo de causa desconocida. Otra aclaración a tener en cuenta es que los datos incluidos en la Tabla 3 con respecto, por ejemplo, a los niños en los que sus defectos son de origen genético con herencia autosómica dominante, no son coincidentes con las cifras expresadas en la Tabla 1. Ello es debido a que en la Tabla 3 están distribuidos todos los niños con anomalías congénitas, independientemente de la presentación clínica de sus defectos, mientras que en la Tabla 1 el subgrupo de "autosómicos dominantes" sólo se refería a los síndromes con este tipo de herencia; lo mismo se puede decir con respecto al resto de etiologías genéticas. De los datos de la Tabla 3 se puede destacar el hecho de que el porcentaje global de casos de causa conocida es de una magnitud similar a la descrita por otros autores. Dejando a un lado el grupo de causa multifactorial (en la que se combinan factores genéticos y ambientales), el grupo etiológico más frecuente, con mucha diferencia, es el de origen genético. Dentro de ese grupo de etiología genética, el subgrupo mayoritario es el de causa cromosómica, que representa el 43,57% de los casos de causa genética, siendo la trisomía 21 (síndro-

me de Down) la alteración cromosómica más frecuentemente registrada, puesto que de los 2.920 niños con cromosopatías, 2.387 (el 81,75%) tenían esta trisomía. De hecho, si se consideraran sólo los 533 niños con otras alteraciones cromosómicas, este subgrupo pasaría a representar sólo el 12,35% de los casos de causa genética, y el 1,75% del total de casos con defectos congénitos, en lugar del 8,88% que se expresa en la Tabla 3. Otro hallazgo reseñable es que el grupo de niños en los que se ha considerado que las alteraciones que presentaban tenían herencia autosómica dominante es casi 3 veces más numeroso que el de herencia autosómica recesiva. Ello es debido, al menos en parte, a la mayor dificultad para concluir que un determinado defecto se hereda de forma autosómica recesiva. En lo que se refiere al porcentaje de casos de causa ambiental, si se compara con el registrado hasta 2003, ha descendido un 0,02%, y no sólo ha disminuido el porcentaje con respecto al total de niños con defectos congénitos, sino también la prevalencia global de este tipo de cuadros con respecto al total de nacimientos controlados. Es lógico que así ocurra, puesto que en la medida en que va siendo mayor el conocimiento

TABLA 3
DISTRIBUCIÓN ETIOLÓGICA DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS IDENTIFICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA

CAUSAS	PERIODO 1980 - 2004	
	Nº	%
GENÉTICA		
Autosómica dominante	1738	5,29
Autosómica recesiva	593	1,80
Gen contiguo-microdelección	63	0,19
Sínd. Secuencias rep. de ADN	15	0,05
Otras etiologías génicas	1373	4,18
Cromosómica	2920	8,88
Total de causa genética	6702	20,38
AMBIENTAL		
Alcohol	42	0,13
Diabetes(*)	47*	0,14
Infecciones	28	0,09
Medicamentos(*)	73*	0,22
Otros factores ambientales	197	0,60
Total de causa ambiental(*)	386*	1,17
MULTIFACTORIAL	7031	21,38
CAUSA DESCONOCIDA	18764	57,06
GRAN TOTAL	32883	100.-

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

sobre la teratogenicidad de ciertas exposiciones, éstas se pueden tratar de evitar y, en los casos en que son inevitables, se puede contemplar la posibilidad legal de interrumpir la gestación ante el riesgo de defectos congénitos, lo cual se traduce en una reducción de la prevalencia de los cuadros clínicos de origen ambiental, o embriofetopatías.

En las Tablas 4 a 8 se muestra la relación detallada de los síndromes identificados en la base de datos del ECEMC en el periodo en estudio, distribuidos según su etiología, en los siguientes grupos: autosómicos dominantes (Tabla 4), autosómicos recesivos (Tabla 5), con otras etiologías génicas (ligada a X, gen contiguo-microdelección, secuencias repetitivas de ADN, debidos a *imprinting* genómico, y herencia génica de tipo no determinado)(Tabla 6), síndromes de etiología desconocida o no determinada (Tabla 7) y embriofetopatías (Tabla 8). En cada tabla, se presentan los síndromes por orden decreciente de frecuencia en el ECEMC, y a la derecha de cada uno figura, por una parte, la localización cromosómica de los genes responsables de la aparición de cada síndrome (salvo, como es lógico, para las embriofetopatías y los síndromes de etiología desconocida), y a continuación el número de casos diagnosticados en el ECEMC y su prevalencia por cada 10.000 recién nacidos. Como ya se ha indicado, esa prevalencia es una estimación mínima de la frecuencia real con la que se producen estos síndromes en nuestra población. La localización cromosómica de los genes identificados se ha obtenido a partir de la información existente en "On-line Mendelian Inheritance in Man" [OMIM], en Julio de 2005.

En la Tabla 4 se muestra la distribución de los 287 niños con síndromes autosómicos dominantes que se han identificado en el ECEMC. Es una cifra global que ya se adelantaba en la Tabla 1 pero que, como ha sido explicado, difiere del total de 1.738 niños que figuran en la Tabla 3 con anomalías consideradas como de herencia autosómica dominante porque entre esos 1.738 niños se encuentran los 287 que tenían síndromes con este tipo de herencia, y otros 1.451 recién nacidos con defectos aislados reconocidos hoy día como autosómicos dominantes. La frecuencia de los síndromes de la Tabla 4 oscila entre un máximo de 0,23 por 10.000 recién nacidos en el caso de la acondroplasia, y 0,005 por 10.000 en los 23 síndromes para los que sólo se identificó 1 caso afectado, que aparecen al final de la tabla. Los síndromes autosómicos dominantes tienen la particularidad de que si existe algún pariente afectado en la familia, para muchos de ellos es posible intentar efectuar su diagnóstico prenatal, bien por ecografía, o bien mediante diagnóstico genético, según la disponibilidad de tests específicos. Ello implica que si se confirma el diagnóstico en el feto, es posible decidir acerca de la continuación o interrupción del embarazo, por lo que su frecuencia al nacimiento puede es-

tar influida por dicha posibilidad. En la Gráfica 3 se ha presentado por una parte la distribución quinquenal de la frecuencia global de este tipo de síndromes y, por otra, la correspondiente a los casos con algún pariente también afecto por el síndrome en cuestión. La frecuencia global de estos síndromes ha experimentado un descenso estadísticamente significativo a lo largo del tiempo ($p=0,01$), posiblemente debido al impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal, que no se observa en el grupo con antecedentes familiares. Este último hallazgo puede responder a varias razones. Por una parte, el hecho de que ya haya algún pariente afectado supone que la familia conoce las manifestaciones e implicaciones y consecuencias del síndrome, lo que podría influir en la aceptación del nacimiento de ese niño. Por otra parte, hay una cierta proporción de casos en los que el diagnóstico de los familiares afectados se hizo precisamente tras el nacimiento del propósito, por lo que el diagnóstico prenatal no fue dirigido específicamente a la detección del síndrome y, por tanto, el impacto de las IVEs en este grupo, no es superior a la media.

En la Tabla 5 figura la relación de síndromes de herencia autosómica recesiva identificados en un total de 284 niños. Por los mismos motivos que en los síndromes dominantes, esta cifra no coincide con la expresada en la Tabla 3. En la Gráfica 4 se representa la distribución quinquenal de la prevalencia para el total de los síndromes autosómicos recesivos, junto a la distribución limitada a los casos en los que

GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL
DE LOS SÍNDROMES AUTOSÓMICOS
DOMINANTES EN EL ECEMC

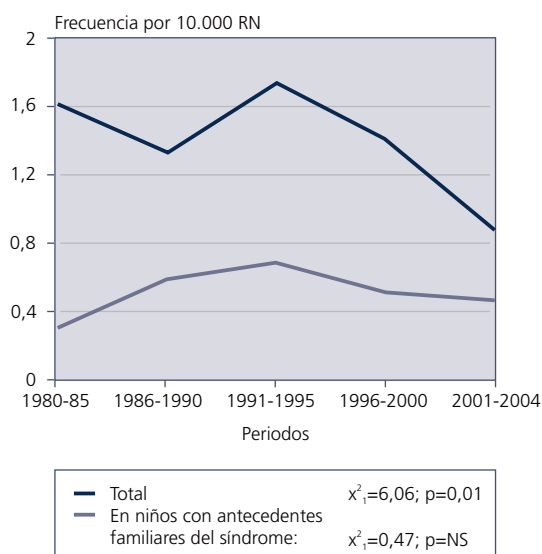


TABLA 4

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Acondroplasia	4p16.3	47	0,230
Síndrome de Crouzon	10q26	22	0,108
Enanismo tanatóforico	4p16.3	21	0,103
Síndrome de Apert	10q26	18	0,088
Síndrome de Treacher-Collins	5q32-q33.1	14	0,068
Síndrome de Adams-Oliver	--	12	0,059
Disostosis cleido-craneal	6p21	10	0,049
Enanismo campomélico	17q24.3-q25.1	9	0,044
Síndrome de Townes-Bröcks	16q12.1	9	0,044
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville)	9q34;16p13.3;12q14	8	0,039
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante)	7q22.1;17q21.31-q22	7	0,034
Síndrome de Waardenburg tipo no determinado	1p21-p13.3; 2q35; 3p14.1-p12.3; 8p23;11q14-q21	7	0,034
Síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicantus	T-1,T-2:3q23; T-3*:7p21;10q26	5	0,024
Síndrome de Pfeiffer	8p11.2-p11.1; 10q26	5	0,024
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A	--	4	0,020
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,020
Síndrome de Beals	5q23-q31	4	0,020
Síndrome de Holt-Oram	12q24.1	4	0,020
Síndrome de Noonan	12q24.1	4	0,020
Braquidactilia tipo B	9q22	3	0,015
Braquidactilia tipo C	20q11.2	3	0,015
Displasia espónido-epifisaria dominante tipo no determinado	12q13.11-q13.2	3	0,015
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,015
Síndrome de Freeman-Sheldon	--	3	0,015
Síndrome de Greig	7p13	3	0,015
Síndrome de Hay-Wells	3q27	3	0,015
Síndrome de Saethre-Chotzen	7p21; 10q26	3	0,015
Síndrome de Van Der Woude	I:1q32-q41; II:1p34	3	0,015
Síndrome velo-cardio-facial (Región 22q11.2 no estudiada)	--	3	0,015
Acondrogénesis tipo II	12q13.11-q13.2	2	0,010
Síndrome de microftalmía-catarata	16p13.3	2	0,010
Braquidactilia tipo A-1	2q33-q35; 5p13.3-p13.2	2	0,010
Hiperqueratosis ictiosiforme bullosa	17q21-q22;12q13	2	0,010
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	17q11.2; 2p22-p21	2	0,010
Poliquistosis renal del adulto	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	2	0,010
Síndrome de Kingston	--	2	0,010
Síndrome de Stickler tipo no determinado	T-I:12q13.11-q13.2; T-II:1p21; T-III:6p21.3	2	0,010
Síndrome de Waardenburg tipo I	2q35	2	0,010
Síndrome velo-cardio-facial sin microdelección 22q11.2	--	2	0,010
Acondrogénesis tipo II (hipocondrogénesis)	12q13.11-q13.2	1	0,005
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo no determinado	--	1	0,005
Albinoidismo	15q11.2-q12	1	0,005
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	20q13.11	1	0,005
Disostosis espónido-costal	--	1	0,005
Displasia de Kniest	12q13.11-q13.2	1	0,005
Displasia metatrópica autosómica dominante	II:12q13.11-q13.2	1	0,005
Epidermolisis bullosa simple	T-1:8q24; T-2:12q13; 17q12-q21	1	0,005
Pseudoartrosis de clavícula	--	1	0,005
Síndrome branquio-óculo-facial	--	1	0,005
Síndrome de afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcefalia e inteligencia en el límite (Martínez-Frías)	--	1	0,005
Síndrome de aniridia tipo I	--	1	0,005
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	--	1	0,005

TABLA 4 (Continuación)

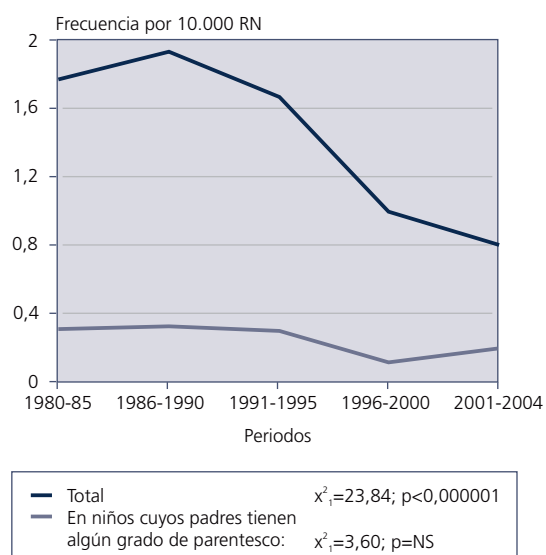
SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome de exostosis múltiples tipo no determinado	T-1:8q24.11-q24.13; T-2:11p12-p11	1	0,005
Síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar	T-I:3q13.3-q21; T-II:19p13.3; T-III:19q13	1	0,005
Síndrome de Klein-Waardenburg	2q35	1	0,005
Síndrome de Laurin-Sandrow	14q13	1	0,005
Síndrome de Marfan (aracnodactilia)	15q21.1	1	0,005
Síndrome de paquioniquia	T-1:12q13; T-2:17q12.q21	1	0,005
Síndrome descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia)	--	1	0,005
Síndrome EEC tipo no determinado	T-1:7q11.2-q21.3; T-2*:19; T-3*:3q27	1	0,005
Síndrome MMT (Feingold) (microcefalia, fistula traqueoesofágica y alteraciones de manos)	2p24.1	1	0,005
Triada de Currarino	7q36	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES		287	1,403

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

**GRÁFICA 4
DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL
DE LOS SÍNDROMES AUTOSÓMICOS
RECESIVOS EN EL ECEMC**



existe consanguinidad entre los padres, puesto que es el grupo de parejas que muestran un mayor riesgo para este tipo de síndromes. En ambas distribuciones se aprecia una tendencia decreciente, aunque ésta sólo alcanza significa-

ción estadística al analizar la distribución del total de casos, cuyo descenso es mucho más marcado. El descenso es atribuible, una vez más, al impacto de las IVEs, y el hecho de que la disminución no sea significativa en el grupo en el que existe parentesco entre los padres, pone de manifiesto la necesidad de informar a la población (o más bien, a determinados sectores de población), acerca del mayor riesgo que conllevan las uniones consanguíneas para este tipo de patologías.

La Tabla 6 incluye la relación de síndromes con "otras etiologías génicas" (aparte de las mencionadas autosómica dominante y recesiva), diagnosticados en un total de 362 niños. En este grupo figuran los síndromes ligados al cromosoma X, los de *imprinting* genómico, los de secuencias repetitivas de ADN, los de gen contiguo-microdelección, y los diversos cuadros de etiología génica en los que no se ha llegado a determinar el tipo de herencia. El total de 362 niños con este tipo de síndromes no coincide con el total de 360 que se puede obtener a partir de los datos indicados en la Tabla 1 porque, tal como se indica al pie de la Tabla 6, uno de los casos incluidos en ella tenía una alteración cromosómica estructural que dio lugar a una microdelección en la región crítica para el síndrome de Prader-Willi, y otro caso adicional tenía otra alteración estructural que dio lugar a una duplicación del gen del síndrome de Miller-Dieker, estando ambos incluidos en la Tabla 1 dentro del grupo de origen cromosómico.

En la Tabla 7 se muestran los 21 síndromes de etiología desconocida diagnosticados en el ECEMC en este período.

TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome adrenogenital	6p21.3	37	0,181
Poliquistosis renal infantil	6p21.1-p12	26	0,127
Síndrome de Meckel-Gruber	T-1:17q22-q23; T-2*:11q13; T-3*:8q24	17	0,083
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	11q12-q13	12	0,059
Síndrome de Jeune	15q13	9	0,044
Síndrome de Ellis Van Creveld	4p16	8	0,039
Síndrome de Walker-Warburg	9q31; 9q34.1	8	0,039
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR	14q11.2	7	0,034
Síndrome cerebro-hepato-renal (Zellweger)	1; 1q22; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22; 12p13.3	7	0,034
Síndrome de Fraser (Criptoftalmos).....	4p21; 13q13.3	7	0,034
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.2-q12; T-III:9p23; T-IV:5p13.3	6	0,029
Fibrosis quística del páncreas (mucoviscidosis)	7q31.2	6	0,029
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva	--	6	0,029
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR)	--	6	0,029
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado	17q12-q21	5	0,024
Ictiosis eritrodérmica no bullosa	I:17p13.1; 14q11.2; 17pter-p13.1	5	0,024
Condrodisplasia punctata rizomélica recesiva	T-1:6q22-q24; T-2:1q42; T-3*:2q31	4	0,020
Disostosis espondilo-torácica (Jarcho Levin).....	19q13	4	0,020
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado	1q31; 3p21.3	4	0,020
Síndrome de Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica)	17q11-qter; 2	4	0,020
Síndrome de Casamassima.....	--	4	0,020
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo	5q12.2-q13.3	4	0,020
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr)	--	4	0,020
Displasia mesomélica tipo Langer	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	3	0,015
Enanismo diastrófico	5q32-q33.1	3	0,015
Epidermolisis bullosa tipo II (de la unión), subtipo no determinado	18q11.2; 17q11-qter; 1q32; 1q25.31; 10q24.3	3	0,015
Gangliosidosis GM1	3p21.33	3	0,015
Hipofosfatasa	1p36.1-p34	3	0,015
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo no determinado	--	3	0,015
Síndrome de Peters-Plus	--	3	0,015
Disostosis espondilocostal recesiva de tipo no determinado	I:19q13; II:15q26.1	2	0,010
Ictiosis recesiva de tipo no determinado	I:14q11.2; II:2q34; III:19p12-q12; IV:3p21; V:17p13.1; 17pter-p13.1	2	0,010
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva	--	2	0,010
Osteogénesis imperfecta tipo II-A autosómica recesiva	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,010
Síndrome acrocallosal	7p13	2	0,010
Síndrome C (trigonocefalia de Opitz)	--	2	0,010
Síndrome de Bowen-Conradi	12p13.3	2	0,010
Síndrome de costilla corta-polidactilia (tipo descrito por Martínez-Frías)	--	2	0,010
Síndrome de Fanconi (Pancitopenia)	16q24.3	2	0,010
Síndrome de fistula traqueoesofágica, anomalías gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino	--	2	0,010
Síndrome de Neu-Laxova	--	2	0,010
Síndrome de persist. deriv. müllerianos, linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anom. renales y craneof	--	2	0,010
Síndrome de Robinow autosómico recesivo	9q22	2	0,010
Síndrome de Saldino-Noonan	--	2	0,010
Síndrome descrito por Cumming	--	2	0,010
Acidemia metilmalónica	6p21	1	0,005
Acidosis láctica	--	1	0,005
Acondrogénesis tipo I-A	--	1	0,005

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Anemia de Fanconi tipo no determinado	T-A:16q24.3; T-B:13q12.3; T-C: 9q22.3; T-D:13q12.3;3p25.3; T-E*: 6p22-p21; T-F*:11p15; T-G*:9p13	1	0,005
Dermopatía restrictiva de tipo no determinado	1p34	1	0,005
Displasia cifomélica	--	1	0,005
Displasia ectodérmica recesiva de tipo no determinado	--	1	0,005
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama	9q31	1	0,005
Fibrocondrogénesis	--	1	0,005
Glicogenosis tipo II (enfermedad de Pompe)	17q25.2-q25.3	1	0,005
Hiperглиcemia no cetónica	16q24; 9p22; 3p21.2-p21.1	1	0,005
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe)	--	1	0,005
Ictiosis tipo feto arlequín	2q34	1	0,005
Leprechaunismo	19p13.2	1	0,005
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	1q42.1; 2q22	1	0,005
Mucopolidosis tipo II (Enfermedad de Leroy)	--	1	0,005
Síndrome de Aase	19q13.2; 8p23.3-p22	1	0,005
Síndrome de atresia intestinal tipo apple-peel, anomalías oculares y microcefalia	--	1	0,005
Síndrome de Bartsocas-Papas (Pterigium popliteo recesivo letal)	--	1	0,005
Síndrome de Carpenter	--	1	0,005
Síndrome de "cartilage-hair hypoplasia" (McKusick)	9p21-p12	1	0,005
Síndrome de esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos	--	1	0,005
Síndrome de Fryns	--	1	0,005
Síndrome de Johanson-Blizzard	--	1	0,005
Síndrome de Joubert-Boltshauser	9q34.3; 2q13	1	0,005
Síndrome de Kartagener	9p21-p13; 7; 5p15-p14	1	0,005
Síndrome de Kaufman-McKusick - hidrometrocolpos - polidactilia	20p12	1	0,005
Síndrome de Larsen (autosómico recesivo)	--	1	0,005
Síndrome de Mulibrey	17q22-q23	1	0,005
Síndrome de Shwachman	7p11	1	0,005
Síndrome COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético)	13q33; 10q11; 19q13.2-q13.3	1	0,005
Síndrome hidroletalus	11q23-q25	1	0,005
Síndrome que semeja infección connatal con anomalías hematológicas (Aicardi-Goutieres)	--	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS		284	1,388

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

En la Tabla 8 puede observarse la relación de las embriofetopatías identificadas y su prevalencia mínima al nacimiento en nuestra población. Hay un total de 189 niños con embriofetopatías causadas por la exposición prenatal a diversos teratógenos. Las 3 embriofetopatías más frecuentes son la causada por la ingestión materna de bebidas alcohólicas, la embriofetopatía por diabetes crónica materna y la originada por la exposición prenatal a anticonvulsivantes en politerapia. Hay que destacar la posibilidad de prevención que existe para algunas de estas embriofetopatías. Por ejemplo, en el caso de la embriofetopatía alcohólica,

la medida preventiva es evitar la ingestión materna de bebidas alcohólicas desde el mismo momento en que la mujer planea su embarazo. Con respecto a la diabetes crónica, además de establecer el tratamiento farmacológico más adecuado según los casos, en los últimos años se vienen practicando, ya desde antes de la gestación, controles analíticos y dietéticos en las mujeres que padecen esta enfermedad crónica, con el fin de minimizar el riesgo derivado de la enfermedad. Por lo que se refiere a los tratamientos farmacológicos, a veces, el control de la enfermedad materna no permite establecer tratamientos alternativos con

TABLA 6

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Condrodisplasia de tipo no determinado	--	77	0,376
Síndrome de Wiedemann-Beckwith	11p15.5; 5q35	26	0,127
Síndrome de Klippel-Trenaunay	5q13.3	19	0,093
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado) ..	7q22.1; 17q21.31-q22	18	0,088
Síndrome de Brachmann-De Lange.....	5p13.1	18	0,088
Espectro velo-cardio-facial con microdelección 22q11.2	22q11.2	16	0,078
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2-q13.3	15	0,073
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,059
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con modo de herencia no determinado	14q11.2	11	0,054
Síndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3	11	0,054
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado) ..	--	8	0,039
Incontinencia pigmentaria	Xq28	8	0,039
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado	--	7	0,034
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado	--	6	0,029
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	6	0,029
Síndrome de Cayler (con región 22q11.2 no estudiada).....	22q11.2	6	0,029
Síndrome de Prader-Willi	15q11; 15q11-q13; 15q12	6(a)	0,029
Artrogriposis múltiple distal	1:9p13.2-p13.1; 11:11p15.5	5	0,024
Síndrome de Larsen (modo de herencia no determinado)	--	5	0,024
Albinismo tipo no determinado	--	4	0,020
Displasia ectodérmica tipo no determinado	--	4	0,020
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación.....	--	4	0,020
Condrodistrofia punteada ligada a X dominante (S. de Conradi-Hünermann)	Xp11.23-p11.22	3	0,015
Distrofia muscular de tipo no determinado	--	3	0,015
Síndrome miopático no definido.....	--	3	0,015
Síndrome oro-facio-digital I	Xp22.3-p22.2	3	0,015
Condrodisplasia punctata tipo no determinado.....	--	2	0,010
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo.....	--	2	0,010
Disostosis acrofacial tipo no determinado	--	2	0,010
Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada a X recesiva	Xq12-q13.1	2	0,010
Displasia espónido-epifisaria de tipo no determinado	--	2	0,010
Enanismo mesomélico de tipo no determinado	--	2	0,010
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia no determinado) ..	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,010
Síndrome de Aicardi.....	Xp22	2	0,010
Síndrome de Goltz	--	2	0,010
Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3	2(b)	0,010
Síndrome de Nager	9q32	2	0,010
Síndrome de Opitz-GBBB	22q11.2	2	0,010
Síndrome óculo-cerebro-renal (Lowe)	Xq26.1	2	0,010
Atelosteogénesis tipo I.....	1:3p14.3; 11:5q32-q33.1	1	0,005
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo.....	--	1	0,005
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	Xp22.3	1	0,005
Defecto en la cadena respiratoria mitocondrial	5q11.1	1	0,005
Displasia craneotelencefálica	--	1	0,005
Displasia espónido-epi-metafisaria de tipo no determinado	--	1	0,005
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowski)	12q13.11-q13.2	1	0,005
Enfermedad de depósito lipídico de tipo no determinado	--	1	0,005
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) de Hallopeau-Siemens.....	3p21.3	1	0,005
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) (modo de herencia no determinado), subtipo no determinado	3p21.3; 17q12-q21; 17q11-qter; 12q13	1	0,005
Ictiosis eritrodérmica de tipo no determinado	--	1	0,005
Insensibilidad parcial a los andrógenos	Xq11-q12	1	0,005

TABLA 6 (Continuación)

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Miopatía miotubular	I:Xq28	1	0,005
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	Xq11-q12	1	0,005
Síndrome de Aarskog.....	Xp11.21	1	0,005
Síndrome de Cayler con microdelección en región 22q11.2	22q11.2	1	0,005
Síndrome de Coffin-Siris.....	--	1	0,005
Síndrome de Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípica con sordera) tipo no determinado	--	1	0,005
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo no determinado.....	I:17q21.31-q32; 9q34.2-q34.3; II- III:9q34.2-q34.3; 2q31; IV:2q31; VI:1p36.3-p36.2; VII:5q23	1	0,005
Síndrome de Hallermann-Streiff	--	1	0,005
Síndrome de Kabuki "Make-up"	--	1	0,005
Síndrome de Robinow (modo de herencia no determinado).....	--	1	0,005
Síndrome de Silver-Russell	7p11.2	1	0,005
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	T-1:Xq26; T-2:Xp22	1	0,005
Síndrome de Werdnig-Hoffmann con mutación en 5q.....	5q12.2-q13.3	1	0,005
Síndrome de Williams con microdelección 7q	7q11.2	1	0,005
Síndrome del pulgar adducto (modo de herencia no determinado)	--	1	0,005
Síndrome FG	I:Xq12-q21.31; II:Xq28; III:Xp22.3; IV:Xp11.4-p11.3	1	0,005
Síndrome oro-facio-digital tipo no determinado	--	1	0,005
Síndrome oto-palato-digital tipo I.....	Xq28	1	0,005
Síndrome pterigium múltiple letal.....	--	1	0,005
Síndrome trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion)	8q24.11-q24.13	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS		362 (a,b)	1,770

T: Tipo

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

(a): 1 caso presenta una alteración cromosómica estructural que ha dado lugar a una microdelección en la región crítica para el Síndrome de Prader-Willi.

(b): 1 caso presenta una alteración cromosómica estructural que ha dado lugar a una duplicación en la región crítica para el Síndrome de Miller-Dieker.

menor riesgo para el desarrollo prenatal, pero en general se tiende a no emplear los de demostrado poder teratogénico, y los tratamientos con múltiples principios activos.

En la Gráfica 5 se representa la distribución quinquenal de la prevalencia global de las embriofetopatías, así como la de las 3 más frecuentes. Por lo que se refiere a la frecuencia global, ha disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, siendo constante el descenso a partir del quinquenio 1986-1990, lo que puede considerarse debido tanto al mejor conocimiento general sobre los efectos de esos teratógenos, como al impacto de las IVEs. Este, seguramente, es mayor en el grupo de mujeres expuestas a teratógenos, puesto que en muchos casos es posible dirigir el diagnóstico prenatal para efectuar el despistaje de las alteraciones descritas en relación con la exposición en cuestión. En lo que se refiere a las distribuciones concretas de cada una de las 3 embriofetopatías que tam-

bién se incluyen en la Gráfica 5, se observa un descenso estadísticamente significativo para la embriofetopatía por alcohol ($p=0,01$), y para la causada por el tratamiento anti-convulsivante en politerapia ($p=0,0005$), que son teratógenos ampliamente conocidos. No obstante, muchos agentes o factores, con frecuencia causan daños que no se pueden objetivar intraútero, sino que se manifiestan incluso mucho tiempo después del nacimiento, por lo que se recomienda efectuar un detallado seguimiento de los niños que hayan estado expuestos a teratógenos y no presenten anomalías al nacer, con el fin de detectar precozmente cualquier alteración posterior. Con respecto al alcohol, hay que tener en cuenta además que en los últimos 4 años no se ha registrado ningún niño con la embriofetopatía pero, según los resultados de un trabajo reciente realizado sobre los datos del ECEMC [Martínez-Frías y cols., 2003], aunque se ha constatado un descenso en el consumo de cantidades eleva-

TABLA 7

SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980-2004)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn	--	27	0,132
Síndrome FFU ("femoral, fibular, ulnar defects")	--	15	0,073
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen)	--	7	0,034
Artrogriposis múltiple congénita	--	6	0,029
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado.....	--	6	0,029
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium.....	--	4	0,020
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia	--	4	0,020
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética.....	--	4	0,020
DK focomelia.....	--	1	0,005
Pseudotrisomía 13	--	1	0,005
Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC)	--	1	0,005
Síndrome de atresia de esófago+anoftalmía (Rogers)	--	1	0,005
Síndrome de Barber-Say	--	1	0,005
Síndrome de Cayler sin microdelección en región 22q11.2	--	1	0,005
Síndrome de fusión esplenogonadal.....	--	1	0,005
Síndrome de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita	--	1	0,005
Síndrome de Marshall-Smith	--	1	0,005
Síndrome de Piepkorn	--	1	0,005
Síndrome de Proteus	--	1	0,005
Síndrome de Sturge-Weber	--	1	0,005
Síndrome FH-UF ("femoral hypoplasia - unusual face")	--	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA		86	0,420

das de alcohol por las mujeres embarazadas de nuestro país en las dos últimas décadas (y más aún a medida que aumenta el nivel cultural materno), no ha seguido la misma evolución el consumo de cantidades más bajas de alcohol, lo que también conlleva un riesgo, como se ha observado en otro trabajo del ECEMC publicado el pasado año [Martínez-Frías y cols., 2004]. Esto debe ser tenido en consideración, no sólo para el seguimiento de los niños expuestos, sino también para diseñar campañas preventivas en relación con el consumo de alcohol durante la gestación.

3. Análisis por sistemas afectados

Por último, se ha realizado el análisis de los sistemas afectados en los niños con defectos congénitos, para ofrecer una idea acerca de los más y menos frecuentes. En la Tabla 9 se muestra dicha distribución para los recién nacidos registrados en el ECEMC, en 2 periodos de tiempo. Los distintos sistemas han sido ordenados por frecuencia decreciente según los datos registrados en el último período. Como se puede apreciar, con gran diferencia sobre el resto, los de-

fectos más frecuentes son los músculo-esqueléticos, que afectan al 52,99% de los niños con anomalías en dicho período. Les siguen en frecuencia las alteraciones del sistema nervioso, reproductor, circulatorio, excretor y digestivo, afectando el resto de alteraciones a menos del 5% de los recién nacidos con defectos congénitos. Se observa, además, que la frecuencia de afectación de varios sistemas ha variado sustancialmente a lo largo del tiempo, como ocurre con los defectos del sistema circulatorio y el excretor, que han aumentado progresivamente como consecuencia de la mejora en los medios diagnósticos. Ello ha incrementado las posibilidades de detección de muchas anomalías como las mencionadas. De hecho, en los últimos 10 años (1995-2004), el 13,96% de los niños con defectos congénitos tienen alteraciones del sistema circulatorio y el 8% presentan defectos del sistema excretor.

Comentarios

Para finalizar, cabe hacer una serie de consideraciones generales en relación con la importancia de los aspectos clí-

TABLA 8

EMBRIOFETOPATIAS POR 10.000 RN (1980-2004)

	Nº	Por 10.000
Embriofetopatía por alcohol	39	0,191
Embriofetopatía por diabetes crónica	38	0,186
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia)	28	0,137
Embriofetopatía por ácido valproico	25	0,122
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?) (*)	9	0,044
Embriofetopatía por rubéola	8	0,039
Embriofetopatía por citomegalovirus	6	0,029
Embriofetopatía por sífilis (lúes)	6	0,029
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	4	0,020
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado	4	0,020
Embriofetopatía por toxoplasma	4	0,020
Embriofetopatía por carbamazepina (*)	3	0,015
Embriofetopatía por difenilhidantoína	3	0,015
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas	3	0,015
Embriofetopatía por carbimazol	2	0,010
Embriofetopatía por mezcla de alcohol y drogas	2	0,010
Embriofetopatía por alcohol y sífilis	1	0,005
Embriofetopatía por ergotamina	1	0,005
Embriofetopatía por hipertermia	1	0,005
Embriofetopatía por litio	1	0,005
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital	1	0,005
Embriofetopatía por yoduros	1	0,005
TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS	189	0,924

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

nicos en la investigación sobre los defectos congénitos, sus causas y las vías patogénicas implicadas en su génesis. Inicialmente, los registros puestos en marcha en diversos países centraron su interés en la monitorización y vigilancia de las frecuencias, para tratar de evitar que los agentes ambientales pudieran dar lugar a epidemias de defectos congénitos. Pero como la simple vigilancia precisaba de otras herramientas complementarias para la investigación sobre las causas de los defectos congénitos, en algunos programas, en lugar de efectuar meramente un registro de casos y el estudio de las frecuencias de cada defecto, éstos fueron complementados con estudios analíticos, basados en la comparación de los casos y grupos más o menos amplios de individuos sin defectos congénitos (controles). Así se trataba de identificar características diferenciales de unos u otros que pudieran ser indicativas de relaciones causales o efectos preventivos. Por ello, el ECEMC se diseñó desde su inicio con esa estructura. Sin embargo, es sabido que en los estudios epidemiológicos la heterogeneidad de las muestras favorece que los resultados tiendan hacia la hipótesis nula, que postula que no existe asociación entre un factor y una patología en la población. Por este motivo, y por la sólida base clínica sobre la que se asienta el ECEMC, constituido por pediatras, neonatólogos, obstetras, expertos en Epidemiología, Teratología, Dismorfología y Genética, se otorgó a los aspectos clínicos el valor que merecen en la investigación epidemiológica de los defectos congénitos. Todo ello permitió la elaboración de un sistema propio de clasificación de los defectos congénitos, que posibilitara la organización de grupos clínicos homogéneos, con sentido biológico, que sirvieran de base para el resto de los estudios

GRÁFICA 5

DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL DE LAS EMBRIOFETOPATÍAS MÁS FRECUENTES EN EL ECEMC

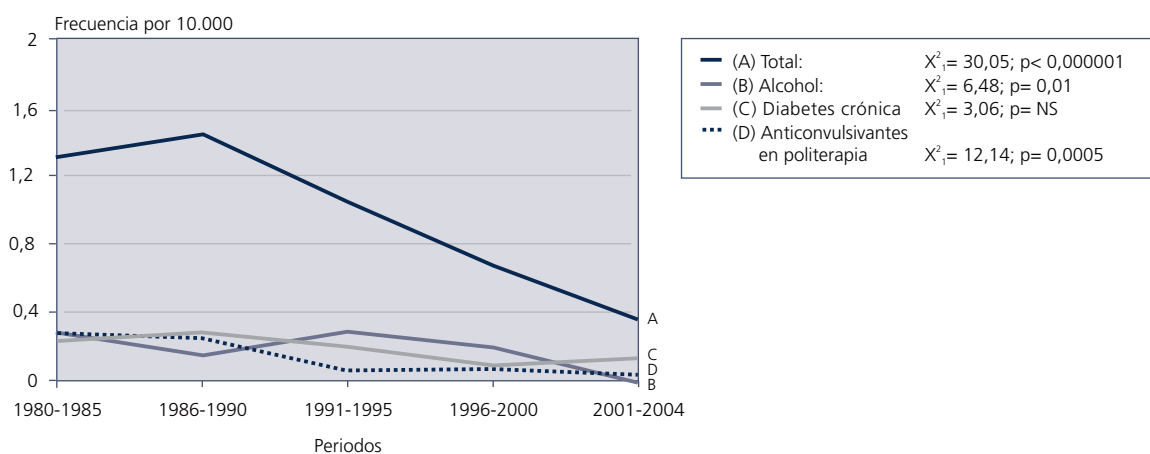


TABLA 9

DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR SISTEMAS AFECTADOS

SISTEMA	1980-1985		1986-2004	
	Nº.	%	Nº.	%
Musculoesquelético	5180	61,03	12926	52,99
Sistema Nervioso	2165	25,51	6309	25,86
Reproductor	1027	12,10	3668	15,04
Circulatorio	348	4,10	2823	11,57
Excretor	243	2,86	1684	6,90
Digestivo	376	4,43	1368	5,61
Respiratorio	254	2,99	1030	4,22
Metabolismo y Endocrino	94	1,11	407	1,67
Total R.N. con D.C.	8488	100.-	24395	100.-

epidemiológicos. Lo acertado de esta concepción inicial ha hecho que siga manteniendo su vigencia hasta la actualidad, siendo el sistema posteriormente adoptado también en otros países, como los Estados Unidos [Rasmussen y cols., 2003]. Por otra parte, se ha podido apreciar a lo largo de este capítulo que este sistema no tiene únicamente ventajas aplicables para la investigación, sino que los resultados de los estudios epidemiológicos basados en el mencionado sistema, tienen también importantes implicaciones translacionales, puesto que los datos obtenidos pueden ser utilizados en el área del diagnóstico prenatal, por los pediatras y por los genetistas clínicos a la hora de informar a los padres. Precisamente, el gran desarrollo de la Genética molecular va a permitir la identificación de muchos genes responsables de defectos congénitos. Sin embargo, para ello será preciso disponer de muestras de casos con una buena definición clínica para estudiar sus genotipos. Además, el hecho de haber sido identificados ciertos genotipos sensibles o más susceptibles a la acción de determinados factores, podría explicar por qué un factor que incrementa el riesgo para defectos congénitos no causa alteraciones en todos los individuos expuestos. Ante esta nueva situa-

ción del conocimiento, el ECEMC ya está preparado, como hemos indicado, con la puesta en marcha hace unos años, y con vistas a un futuro (que ahora es ya muy cercano), de un banco de muestras biológicas de los niños con defectos congénitos, para que llegado el momento pudieran ser estudiadas molecularmente con las técnicas oportunas. La información de la base de datos del ECEMC, podrá contribuir también eficazmente de este modo al esclarecimiento de las causas por las que se producen los defectos congénitos, para favorecer que los niños nazcan sanos.

Referencias

- Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Mansilla E, Martínez-Frías ML (2005): Aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas registradas en el ECEMC. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V(3):25-43.
- Martínez Frías ML (2003): Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez Frías y Bermejo. Madrid.
- 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, 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.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2004): Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Res Part A* 70:194-200.
- OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man) (Julio, 2005): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>.
- Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, Lin AE, Keppler-Noreuil KM, Moore CA (2003). Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 67:193-201.

SÍNDROMES MUY POCO FRECUENTES

J. Mendioroz¹, E. Bermejo¹, S. Martínez Santana², E. De la Serna², J. Gómez-Ullate³, M. Alcaraz⁴, A. Ayala⁵, V. Felix⁶, M. García San Miguel⁷, A. Lara⁸, A. Sanchis⁹, M. Vega¹⁰, E. Mansilla¹, L. Cuevas¹, M.L. Martínez-Frías^{1,11}.

¹ ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ² Servicio de Neonatología, Hospital de Girona Dr. Trueta (Girona) [C. de Cataluña]. ³ Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) [C. de Cantabria]. ⁴ Servicio de Pediatría, Hospital Virgen del Castillo (Yecla) [Región de Murcia]. ⁵ Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) [C. de Madrid]. ⁶ Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud (Toledo) [C. de Castilla-La Mancha]. ⁷ Servicio de Pediatría, Hospital Madrid Montepíncipe (Boadilla del Monte) [C. de Madrid]. ⁸ Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de la Cruz (Jaén) [C. de Andalucía]. ⁹ Servicio de Pediatría, Hospital Doctor Peset (Valencia) [C. Valenciana]. ¹⁰ Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología, Hospital Arnau de Vilanova (Lleida) [C. de Cataluña]. ¹¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Summary

As in previous years, six new syndromes have been selected to be included in this section, aimed to make easier the recognition of syndromes with low-frequency by paediatricians and first health care physicians, particularly those of rural areas. In this Boletín, the following syndromes are included: Megalencephaly-Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita syndrome, Van der Woude syndrome, Hay Wells syndrome, Zellweger syndrome, Jeune syndrome and Laurin-Sandrow syndrome. For each syndrome, the most important clinical characteristics, and the present knowledge on their causal factors and mechanisms involved are summarized.

Introducción

Como en años anteriores, y en un esfuerzo por facilitar su reconocimiento por parte de los pediatras y médicos de atención primaria, sobre todo para los que se encuentran en zonas rurales o lejos de los hospitales de tercer nivel, mostramos otros seis síndromes malformativos poco frecuentes. Estos se han seleccionado entre los que existen en la ba-

se de datos del ECEMC, y para este Boletín son los siguientes: Síndrome de Macrocefalia-Cutis Marmorata Telangiectática Congénita, síndrome de Van der Woude, síndrome de Hay Wells, síndrome de Zellweger, síndrome de Jeune y síndrome de Laurin-Sandrow. Se incluye un resumen de las características clínicas más importantes de cada uno, así como de los conocimientos actuales sobre los factores causales y los mecanismos implicados.

FIGURA 1

SÍNDROME DE MACROCEFALIA CUTIS MARMORATA TELANGIECTÁSICA.

El término de Macrocefalia-Cutis Marmorata Telangiectásica Congénita (M-CMTC) fue acuñado inicialmente por Moore en el año 97, al diferenciar este cuadro clínico de otros similares como el Síndrome de Klippel-Trenaunay o el Sturge-Weber.

Como su propio nombre indica, los signos más constantes son la macrocefalia y el cutis marmorata dentro de un cuadro de sobrecrecimiento que incluye también un cierto grado de asimetría corporal y/o facial y la presencia de un hemangioma característico en el labio superior y el filtrum. Los pacientes presentan con frecuencia un elevado peso al nacimiento.

Con menor frecuencia se encuentran otras malformaciones como sindactilia entre el 2º y 3º dedo de los pies, alteraciones del tejido conectivo como hiperlaxitud articular o hiperelasticidad de la piel, o hipotonía. Ocasionalmente puede haber poli-sindactilia, dolicocefalia y alteraciones cerebrales objetivables por técnicas de imagen. Pueden presentar también retraso del desarrollo psicomotor.

Aunque este cuadro es generalmente benigno, es recomendable vigilar estrechamente aquellos casos en los que se observa una mala ganancia ponderal, puesto que algunos autores señalan que estos pacientes tienen mayor riesgo de muerte súbita por arritmias cardíacas. Además, dado que el riesgo de desarrollar neoplasias se ha estimado en un 5-6%, está justificado efectuar un seguimiento en este sentido para facilitar la detección precoz de las mismas.

La mayoría de los casos son esporádicos. Hasta la fecha no se han descrito casos de hermanos afectados y, puesto que se ha observado un incremento en la edad paterna, el patrón de herencia podría ser autosómico dominante. No obstante, parece que es ligeramente más frecuente en hombres, y el modo de herencia aún no está claro.

No hay datos sobre su frecuencia en la literatura, al haber sido reconocido como una entidad nosológica hace relativamente poco tiempo. En el ECEMC sólo hay 1 caso documentado entre 2.204.264 RNV, lo que puede ser considerado como la frecuencia mínima del síndrome en la población española.



Frecuencia en el ECEMC: 1/2.204.264 RNV 0,05 por 100.000 RNV

FIGURA 2

SÍNDROME DE VAN DER WOUDE.

El síndrome de Van der Woude, descrito inicialmente en 1845, es una entidad hereditaria rara, aunque de fácil diagnóstico en los pacientes que presentan fositas en el labio inferior, ya que son muy características. Sin embargo, puede ser difícil de reconocer cuando se manifiesta también con fisura labio-palatina. Se calcula que el 2% de los casos de fisura labio-palatina tienen el síndrome de Van der Woude.

Se han descrito otros defectos asociados, como adhesiones entre maxilar y mandíbula, ausencia de dientes, anquiloblafaron o alteraciones de extremidades, pero su frecuencia de aparición es muy baja. La inteligencia de las personas afectadas es normal.

Su herencia es autosómica dominante, con una alta penetrancia y expresividad variable. La mutación genética responsable se localizó inicialmente en la región 1q32-q41, afectando al gen que codifica el factor 6 de regulación de los interferones alfa y beta (IRF6). Alteraciones de este mismo gen dan lugar al Síndrome de Pterigium múltiple, por lo que ambos síndromes se consideran alélicos. De hecho, en este último también se pueden observar las fositas labiales. Posteriormente, se han identificado otros loci con alteraciones menos frecuentes, situados en las zonas 1p34 y 17p11.2, que también dan lugar al S. de Van der Woude, por lo que es un síndrome genéticamente heterogéneo.

La frecuencia de este síndrome varía según los autores, entre 1 de cada 35.000 y 1 de cada 100.000 RNV en la población caucásica. Hasta la fecha hay más de 900 casos publicados. En el ECEMC se han registrado 3 casos, lo que equivale a una prevalencia mínima de 1 por cada 734.754 RNV. Es un síndrome claramente infradiagnosticado; por ello, la presencia de hoyuelos labiales debe alertar sobre la posibilidad de que se trate de una expresión mínima de este síndrome.



Frecuencia en el ECEMC: 3/ 2.204.264 RNV 0,14 por 100.000 RNV

FIGURA 3
SÍNDROME DE HAY-WELLS.

El Síndrome de Hay-Wells o AEC (*acrónimo inglés de Ankyloblepharon-Ectodermal dysplasia-Cleft lip/palate*), es una displasia ectodérmica hereditaria que fue descrita por Hay y Wells en 1976.

Las manifestaciones faciales más frecuentes son anquiblefaron, fisura palatina y/o labio leporino, hipoplasia maxilar y malar, hipodondia y displasia del esmalte dentario. El pelo es fino, quebradizo y escaso. En la piel aparecen zonas de hiperpigmentación difusa, queratosis palmar y plantar, hipo o anhidrosis, y marcada distrofia e hipoplasia ungueal. Más raramente los pacientes pueden presentar agenesia de los puntos lacrimales dando blefaritis y fotofobia.

Tiene un patrón de herencia autosómico dominante con expresividad variable. Recientemente se ha identificado el defecto genético en la región 3q27. Las mutaciones que se producen en el gen p63, situado en esta región, se traducen en alteraciones del dominio de interacción SAM (S-adenosil-metionina) de la proteína codificada, alterando su capacidad de interacción con otras proteínas. El síndrome EEC (Ectrodactilia, displasia Ectodérmica y Fisuras Orales) y el Síndrome de Rapp-Hodgkin se producen también por alteraciones en este mismo gen, pero dando lugar a modificaciones en otra región de la misma proteína, más concretamente en su zona de unión al ADN. Así, dependiendo de las mutaciones génicas se observan fenotipos distintos, pudiendo establecerse una correlación entre genotipo y fenotipo.

Las únicas cifras que hemos encontrado en la literatura sobre la frecuencia de este síndrome corresponden a un trabajo publicado con los datos del ECEMC por Martínez-Frías y cols. [An Esp Pediatr 1996;45(1):101-4]. En el ECEMC hay registrados hasta la fecha 3 casos, lo que representa 1 caso por cada 734.754 RNV, cifra ligeramente inferior a la descrita en el citado trabajo, lo que podría estar relacionado con el mayor impacto del diagnóstico prenatal.



Frecuencia en el ECEMC: 3/ 2.204.264 RNV
0,14 por 100.000 RNV

FIGURA 4
SÍNDROME DE ZELLWEGER.

El Síndrome de Zellweger es una rara enfermedad genética, caracterizada por la reducción o ausencia de peroxisomas en las células hepáticas, renales y del SNC.

Se trata de una leucodistrofia en la que se ve afectada la formación de las capas de mielina como consecuencia del acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga, afectando al desarrollo cerebral y produciendo graves alteraciones como micropaquigiria, lencefalia y heterotopias neuronales. El fenotipo facial es muy característico, inexpresivo, con cierto grado de turricefalia, frente amplia, hipoplasia de arcos supraorbitarios, opacidad corneal, cataratas y, a veces, protrusión lingual. Además suelen tener otras alteraciones visuales, hipotonía muy marcada y hepatomegalia. Más ocasionalmente, pueden presentar retraso del crecimiento, retraso mental, epilepsia, ictericia o sangrado intestinal. Los niveles de hierro y cobre en la sangre están aumentados.

El síndrome, de herencia autosómica recesiva, puede aparecer como consecuencia de una mutación acaecida en alguno de los múltiples genes involucrados en la biosíntesis de los peroxisomas. El primer gen responsable detectado para esta enfermedad, el PXR1, localizado en el cromosoma 12p13.3, codifica una proteína de membrana peroxisómica que actúa introduciendo en estos orgánulos los enzimas necesarios para el correcto funcionamiento celular. Se ha identificado una gran heterogeneidad genética para este síndrome ya que actualmente se conocen más de 14 genes implicados en distintos niveles del funcionamiento de los peroxisomas, situados en los cromosomas 1, 2, 6, 7, 12 y 22, y que dan lugar al síndrome de Zellweger.

Esta enfermedad no tiene cura y su tratamiento es sólo paliativo. El pronóstico es malo, con una elevada tasa de mortalidad antes del sexto mes de vida debido a las complicaciones respiratorias y hepáticas.

Su prevalencia varía, según los registros, entre 1 de cada 25.000 RNV y 1 de cada 100.000 RNV. En el ECEMC se ha registrado una frecuencia que equivale a 1 caso por cada 314.895 RNV, que debe considerarse como una estimación mínima de la prevalencia del síndrome.



Frecuencia en el ECEMC: 7/2.204.264 RNV
0,32 por 100.000 RNV

FIGURA 5
SÍNDROME DE JEUNE.

También denominado *distrofia torácica asfixiante*. Es una rara condrodistrofia, en la que el desarrollo deficiente de la caja torácica, con frecuencia, produce una grave compresión externa del pulmón, dando lugar a insuficiencia respiratoria grave, y que puede conducir a la muerte durante los primeros meses de vida hasta en el 70% de los casos.

Esta displasia esquelética presenta además del tórax muy estrecho y alargado, acortamiento de miembros e importantes alteraciones pulmonares y renales. El recién nacido presenta más raramente mala absorción y alteraciones de la retina. En la radiología se aprecia tórax en campana, con diámetro antero-posterior reducido y costillas horizontalizadas de extremos irregulares, alas ilíacas cortas y en ángulo recto, acetábulo "en tridente", acortamiento de las extremidades y osificación prematura de las epífisis femorales. A partir de la adolescencia hay que vigilar los posibles fallos renales, cardíacos, hepáticos y pancreáticos.

Además, es importante establecer el diagnóstico diferencial con el Síndrome de Ellis-Van-Creveld. En éste los pacientes presentan puentes dérmicos gingivales y displasia ungueal, que no se encuentran en la displasia torácica asfixiante de Jeune, la cual, en cambio, presenta con más frecuencia polidactilia en extremidades inferiores y alteraciones renales.

Tiene herencia autosómica recesiva y el gen responsable se ha situado en la banda 15q13. Sin embargo, los estudios mutacionales de dos posibles genes candidatos, el *GREM1* y el *FMN*, realizados en 4 familias afectadas, no revelaron ninguna mutación patológica.

Su prevalencia se estima en 1 de cada 100.000/130.000 RNV. En el ECEMC la frecuencia mínima es de 1 entre 244.918 RNV, muy probablemente debida a aquellos casos de difícil diagnóstico al nacimiento.



Frecuencia en el ECEMC:
9/2.204.264 RNV
0,41 por 100.000 RNV



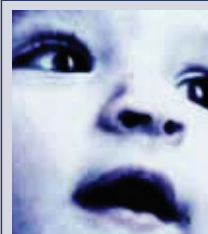
FIGURA 6
SÍNDROME DE LAURIN-SANDROW

El Síndrome de la *polidactilia en espejo de las cuatro extremidades* fue descrito por Laurin en 1964 y por Sandrow en 1970. En 1994, Martínez-Frías y cols. [J Med Genet 1994; 31:410-412], propusieron el nombre de Síndrome de Laurin-Sandrow por el que ahora se conoce.

Está caracterizado por presentar simpolidactilia en espejo en las cuatro extremidades junto a defectos nasales. Por lo general la mayor parte de los dedos están sustentados por el cúbito y el peroné que, con frecuencia, están duplicados, mientras que el radio y la tibia se encuentran ausentes. De hecho, esa era la forma de presentación de las anomalías de extremidades descritas inicialmente. Los defectos de la nariz consisten en un acortamiento de la columela y escotaduras en las alas nasales.

Se hereda de forma autosómica dominante con expresividad variable. En 1997 se localizó el gen en la banda 14q13, y aunque se ha especulado con la posibilidad de que fuese el gen *MIPOL1* el responsable de esta anomalía, todavía no existe certeza al respecto. La alteración de las manos en espejo puede tener relación también con el gen *Sonic Hedgehog*, que induce y regula la expresión del factor de crecimiento fibroblástico *FGF4* en la zona apical de la placa ectodérmica.

Hasta el momento sólo se han descrito 11 casos con este síndrome en la literatura científica. En el ECEMC hay 1 solo caso registrado, lo que representa una frecuencia mínima de 1/2.204.264 RNV.



Frecuencia en el ECEMC:
1/2.204.264 RNV
0,05 por 100.000 RNV



APROXIMACIÓN AL CONCEPTO DE PREVENCIÓN CUATERNARIA EN GENÉTICA Y DISMORFOLOGÍA CLÍNICA

J. González de Dios.

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

Summary

Title: Approach to the concept of quaternary prevention in Genetics and Clinical Dysmorphology.

Preventive medicine is an important area of health care, mainly in Primary Health Care. Because it is acted on healthy people (in Genetics and Dysmorphology mainly in foetal and neonatal period), preventive medicine needs even stronger supporting evidence (on benefits, harms and costs) than therapeutic and/or diagnostic interventions.

The aims of this article are: a) to present the theoretical concepts related to screening test in Genetics and Dysmorphology for early diseases detection, with special attention to main potential harm in overdiagnosis (false positive), causing unnecessary anxiety and intervention, and also to screening bias; and b) to present the interesting relation between preventive medicine with two new concepts (quaternary prevention and cascade effect), because it is important to know the clinical and ethical implications of screening programmes and to achieve an evidence-based decision-making in this outstanding area of health.

Quaternary prevention is a new concept in preventive medicine (beyond the classical primary, secondary and tertiary prevention) whose objective is to avoid and/or to diminish the unnecessary medical intervention, and is the practical version of the "*primum non nocere*". Quaternary prevention has a multifactorial origin, in relation to social, cultural, economic, political and/or medical factors. Today, we have the danger to happen towards the "risk culture" and, consequently, to the diagnostic, therapeutic and/or preventive excess, named as cascade effect, with clinical and ethical implications in medical practice.

Genetic testing of children is an interesting field in this area of preventive medicine. It is clearly appropriate to perform genetic testing of minors when the problem in question can be rectified, treated, or prevented but the decision is difficult when the risk from the test may be significant, the statistical risk of disease is minimal, and the benefit or early diagnosis is small. Hereditary haemochromatosis, by example, would seem to be an ideal disease for community population-screening with genetic testing, but the major concerns have been the uncertainty surrounding the natural history of untreated disease, informed consent, labelling and stigmatisation among participants that may never develop illness, and genetic discrimination.

In Dysmorphology is interesting to know the real value of "guide signs" for posterior diagnostic and screening tests, and we expose to examples on the matter: developmental dysplasia of the hip and Prader-Willi syndrome.

Introducción

Las actividades preventivas de enfermedades emergen como un valor añadido en las sociedades occidentales, donde los ciudadanos creen que es positivo prevenir enfermedades y las autoridades (sanitarias y políticas) han de responder a esta demanda. Sin duda, la medicina preventiva tiene cada vez mayor consideración en nuestro quehacer como clínicos, con una relevancia añadida en el período perinatal. La pregunta que subyace es si tenemos suficiente formación para comprender y evaluar las intervenciones preventivas, de forma similar a cómo nos enfrentamos a las más conocidas intervenciones terapéuticas y/o diagnósticas.

Los objetivos de este artículo son: a) presentar el marco teórico en el que se mueve la medicina preventiva, en general, y el diagnóstico precoz en el campo de la Genética Clínica y Dismorfología, en particular; y b) intentar responder a algunas cuestiones polémicas, entre las que se encuentran el considerar qué papel juegan los conceptos de pre-

vencción cuaternaria y efecto cascada en el entorno de la detección precoz en las enfermedades genéticas y/o con defectos congénitos. Estos objetivos tienen mayor relevancia en el momento actual en el que las actividades preventivas se encuentran en debate, y en donde se plantea que no siempre "hacer más, es hacer mejor" [Martínez González y De Irala, 2005; Godlee, 2005] y se habla de la "arrogancia" de la medicina preventiva [Sackett, 2002]. Dado que vamos a estudiar en la población general a los sanos ingenuos, las pruebas y programas preventivos deben estar fundamentados en el mayor nivel de evidencia científica para estar muy seguros de que nuestras actitudes preventivas harán más bien que daño.

Etapas de la enfermedad y los tipos de actividades preventivas

La **prevención** de la enfermedad abarca las medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la patología

(**prevención primaria**), tales como la reducción de los factores de riesgo, sino también a detener su avance (**prevención secundaria**) y atenuar sus consecuencias y/o discapacidades una vez establecidas (**prevención terciaria**).

La enfermedad es el resultado de un proceso dinámico en el que los agentes etiológicos y factores de riesgo interaccionan con el huésped. En la historia natural de las enfermedades suelen distinguirse una serie de etapas o fases, que variarán ampliamente según el tipo de enfermedad (Figura 1) [Cabello López y Picó Navarro, 2000]:

1. **Etapa prepatogénica:** en la que los diversos factores causales ejercen su acción que concluye con el comienzo biológico de la enfermedad. En el diagnóstico precoz de enfermedades tratamos de identificar una entidad claramente definida, en tanto que para los factores de riesgo identificamos una característica que está relacionada con la probabilidad de padecer la enfermedad. Esta diferencia separa la prevención primaria (o prevención de aparición de la enfermedad) de la prevención secundaria (o detección de la enfermedad aún no manifiesta); para la prevención primaria el objetivo es poblacional (y las acciones son complejas y suelen estar alejadas del ámbito clínico) y para la prevención secundaria el objetivo es poblacional e individual (y las acciones se relacionan con la clínica, tanto en búsqueda de casos, como en el tratamiento y seguimiento posterior).
2. **Etapa subclínica (o preclínica):** tras el comienzo biológico se producirá un periodo en el que, si bien exis-

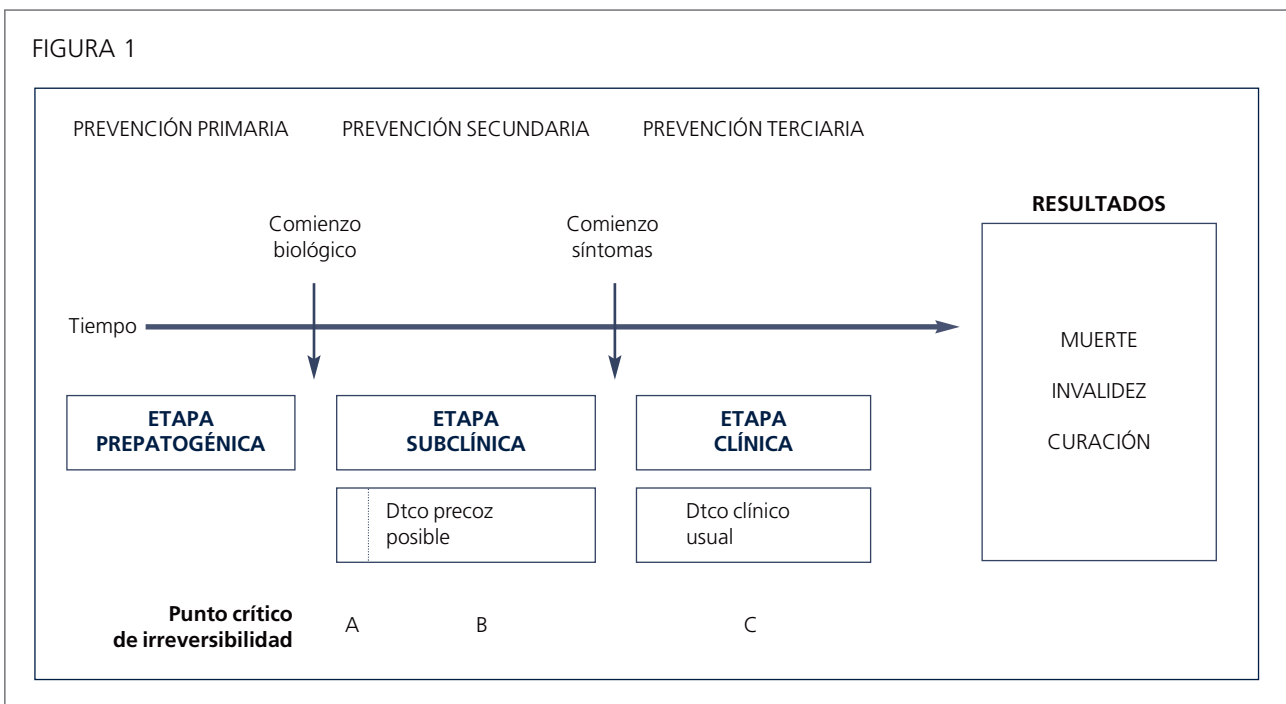
te la enfermedad, no produce alteraciones o molestias a los pacientes. Se pueden definir en ella dos subetapas: una primera (A) en la que la enfermedad no es detectable mediante los métodos diagnósticos y el diagnóstico precoz es imposible, y una segunda (B) en la que la enfermedad podría identificarse con medios adecuados (diagnóstico precoz posible), y sólo las enfermedades que tengan este período suficientemente largo serán objeto de diagnóstico precoz. El tiempo que transcurre desde el diagnóstico precoz hasta que hubiera sido diagnosticado por métodos usuales se llama "tiempo de adelanto diagnóstico".

3. **Etapa clínica:** en la que comienzan la sintomatología de la enfermedad, y que suele incluir una fase prodrómica y una fase de estado clásica. En esta etapa es cuando se realiza habitualmente el diagnóstico. La prevención terciaria consiste en, una vez diagnosticados los pacientes, seleccionar los mejores tratamientos y evitar las complicaciones.

Como vemos, las posibilidades de intervención preventiva están en íntima relación con las fases de la historia natural de la enfermedad [Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2002]:

- **Las actividades de prevención primaria** son el conjunto de actuaciones dirigidas a impedir la aparición o disminuir la probabilidad de padecer una enfermedad determinada. Su objetivo es disminuir su incidencia. Este grupo de actividades se desarrollan en el período prepatogénico, antes del inicio de los estímulos induci-

FIGURA 1



dos por los factores etiológicos que provocarán la enfermedad. Dentro de las actividades de prevención primaria se incluyen las de protección de la salud (realizadas sobre el medio) y las de promoción de la salud (dirigidas a las personas).

- **Las actividades de prevención secundaria** pretenden detener la evolución de la enfermedad mediante actuaciones desarrolladas en la fase preclínica, cuando aún los signos y síntomas no son aparentes, pero biológicamente la enfermedad ya ha comenzado. El núcleo fundamental de las actividades de prevención secundaria son las pruebas de cribado, en donde el indicador clave para medir la eficacia es la disminución de la mortalidad o de la incidencia específica de la enfermedad. En unas situaciones el proceso de cribado se realiza en población general (cribado de masas o *mass screening*) y en otras en un subgrupo de pacientes específico (cribado prescriptivo o *prescriptive screening*); la segunda estrategia consiste en proponer la realización de la prueba para detectar un problema a personas que consultan por otro problema, cuyo proceder se llama búsqueda de casos (*case finding*).
- **Las actividades de prevención terciaria** se definen como aquellas que están dirigidas al tratamiento y rehabilitación de una enfermedad ya previamente establecida, enlenteciendo su progresión. Su objetivo es retrasar la aparición o agravamiento de complicaciones e invalideces, así como la rehabilitación y reinserción social del enfermo, intentando mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los programas de actividades preventivas (primaria, secundaria y terciaria) implican una importante inversión en recursos, sobre todo humanos y organizativos y, por tanto, deben justificar su utilidad en la práctica clínica (en términos de eficacia, efectividad, eficiencia, seguridad, equidad, etc) frente a otras alternativas de priorización del sistema sanitario.

Prevención cuaternaria

Más allá de las actividades preventivas clásicas (primaria, secundaria y terciaria) que hemos resumido antes, nos encontramos con un nuevo concepto: el de **prevención cuaternaria**. Este novedoso concepto se establece con la finalidad de evitar o atenuar los excesos de la intervención médica innecesaria (tanto a nivel diagnóstico, terapéutico y/o preventivo) y que pueden generar un "daño añadido" o incluso una enfermedad (orgánica y/o psíquica), cuando previamente no lo hay [Gervás y Pérez Fernández, 2003; Gervás, 2004; Monteagudo Montesinos y Vidal Micó, 2005]. Es el resultado de la aplicación del **principio de precaución** en

el campo de la salud. El crédito social que legitima la intervención médica puede resultar dañado si los médicos no evitamos la actividad médica innecesaria, y sus consecuencias. La prevención cuaternaria debería primar sobre cualquier otra opción diagnóstica, terapéutica y preventiva, pues es la versión práctica del "*primun non nocere*", incluso cuando haya que ejercer a contracorriente [Gervás, 2004].

Los pacientes esperan lo mejor de nuestra toma de decisiones clínicas, y lo mejor es a veces "nada" (explicar, tranquilizar, esperar y ver). Tan errores son los del tipo -aceptar una hipótesis falsa- como los del tipo -rechazar la hipótesis que es cierta-, los de comisión -hacer de más- como los de omisión -hacer de menos-. Esos errores deberían evitarse a través de la toma de decisiones clínicas juiciosas, hoy sesgadas a favor del intervencionismo tecnológico, también implementado en las actividades preventivas [Pérez Fernández y Gervás, 2002]. El clínico puede sentirse tentado por la comodidad de los algoritmos o protocolos, por la corriente casi unánime del intervencionismo a ultranza y por los fantasmas de las reclamaciones judiciales para justificar de este modo una conducta agresiva respecto al proceso diagnóstico-terapéutico y de prevención. El médico no puede ser espectador pasivo del sufrimiento del paciente, pero tampoco actor que empeore la evolución natural con su intervención. Sin embargo, la interpretación profesional y poblacional sesgada de la evolución científica y tecnológica, comporta la medicalización de la vida diaria y la creación de expectativas fundamentadas en la continua intervención médica, de forma que a mejores niveles de salud se responde con mayor preocupación y ansiedad respecto al enfermar [Modl y Stein, 1986; Pérez Fernández y Gervás, 2002].

A la hora de tomar la decisión de aplicar un protocolo de detección precoz es preciso disponer de evidencias de que el programa en su conjunto proporcionará mayores beneficios que perjuicios para la población. En la práctica médica actual tenemos el peligro de pasar a la "cultura del riesgo": el riesgo epidemiológico, la simple asociación estadística entre un factor y una enfermedad, se convierte en casi una enfermedad, o en causa necesaria y suficiente de la misma. Lo importante es que esa mala interpretación del concepto de riesgo pueda llevar a la intervención médica exacerbada e innecesaria, al exceso diagnóstico y terapéutico, que denominamos el "efecto cascada" [Modl y Stein, 1986; Pérez Fernández y Gervás, 2002]. Y así, el efecto cascada, presenta implicaciones clínicas y éticas, en donde a veces, las buenas intenciones no siempre llevan a buenos protocolos o guías y "*if it's not worth doing, it's not worth doing well*" [Newman, 2005].

El interés de la prevención cuaternaria (como uno de los integrantes del fenómeno de los efectos adversos en la

práctica clínica) en Pediatría se ha visto reflejado en la Mesa redonda realizada en el último Congreso de la Asociación Española de Pediatría, que planteó ¿Qué es?, ¿Por qué existe? y ¿Cómo realizar la prevención cuaternaria? [Montea-gudo Montesinos y Vidal Micó, 2005]. Así mismo, en el entorno de nuestras publicaciones médicas ya hemos publicado algunos artículos en relación con la interrelación entre las pruebas de cribado, la prevención cuaternaria y el efecto cascada [González de Dios y Ochoa, 2005; González de Dios y cols., 2005].

El motivo por el que se ha empezado a tener en cuenta este término de prevención cuaternaria tiene un origen multifactorial, en el que podemos reconocer el devenir de la genética en nuestra cultura médica y entorno social [Montea-gudo Montesinos y Vidal Micó, 2005]:

- a) Factores socioculturales, económicos y políticos:
- Generación de falsas expectativas a partir de programas de televisión, películas, libros de ficción,...
 - Campañas de salud lanzadas en medios de difusión y/o basadas en oportunismos políticos.
 - Difusión de avances científicos, confundiendo lo que es una apertura a líneas de trabajo futuras con la realidad médica para solucionar problemas de salud.
 - Necesidad de recuperar las grandes inversiones de la industria farmacéutica, especialmente en campos como la biotecnología y genética.
- b) Factores médicos:
- Cumplimiento estricto de protocolos, sin tener en cuenta las peculiaridades de cada paciente.
 - No compartir la incertidumbre médica y la toma de decisión con el paciente y su familiar.
 - Intervencionismo propio de una medicina "defensiva".
 - Empleo de intervenciones diagnósticas, terapéuticas y/o preventivas que no han sido comprobadas científicamente.
 - La idea subyacente de "cuanto más mejor", así como la decisión de asignar la condición de normal o patológico a un hallazgo, que son los motivos principales para que se desarrolle el efecto cascada en medicina.

Prevención cuaternaria en Genética y Dismorfología Clínica

Nadie pone en duda que la investigación desarrollada en el campo de la Genética ha sido uno de los más importantes avances científicos del siglo XX, con amplias expectativas en los inicios del siglo XXI. Pero el estado actual de la Ge-

nética (con el omnipresente Proyecto Genoma Humano, así como las posibilidades potenciales del diagnóstico prenatal, cribado neonatal, pruebas de susceptibilidad y terapia genética) está creando un estado de opinión tal (en medios científicos y no científicos) que equipara genética a poder infinito de predicción e intervención. Cuando se alcanza un estado de opinión tal, resulta difícil actuar en su contra, por más que lo que se propague carezca de justificación científica [Gervás y Pérez Fernández, 2003]. Se ha creado una atmósfera en la que parece que el conocimiento genético nos da el poder de la vida y, obviamente, también el de la muerte; el poder de predecir la enfermedad y el de evitarla. Y todo esto crea un estado de expectativas infundadas en la población general e, incluso, en algunos colectivos sanitarios.

El problema de la prevención cuaternaria tiene, pues, especial cabida en el campo de la Genética, como un elemento de responsabilidad para transmitir a la sociedad la realidad de nuestros conocimientos, la validez de las intervenciones, desmitificar determinados avances científicos y tecnológicas que generan expectativas poco fundamentadas, dado que es un campo proclive a los abusos tanto de la capacidad del propio diagnóstico de las enfermedades genéticas como de las pruebas de "factores de riesgo genético".

En este contexto la proclamación por un "experto" de una prueba preventiva no totalmente validada sobre la base de pruebas científicas es campo abonado para que se desarrolle un marcado efecto cascada, en donde tendrá toda la justificación aplicar el concepto de prevención cuaternaria [Smith, 2001; Melzer y Zimmerm, 2002]. David Sackett [Sackett, 2002] proclama el riesgo para la ciencia que tiene el que un "experto", bien por el narcisismo científico y/o los intereses (con la industria farmacéutica), declare el interés de una prueba de cribado no avalada por la investigación rigurosa. La historia ha demostrado que el precio de esta arrogancia lo sufren los inocentes pacientes [McPherson, 2001; Sackett, 2002]. En este estado de la cuestión, es importante situarnos en la realidad a la que nos devuelve el conocimiento científico: por ejemplo, Hirschhorn, en el año 2002, mencionaba que de los más de 600 "estudios de asociación" entre variaciones de genes y enfermedades diversas sólo se han confirmado seis [Hirschhorn, 2002].

El halo que envuelve a la Genética incluye la idea de considerarla una ciencia empírica con mucho de física-química y menos de medicina; es decir, con mucha "más ciencia que arte". Craso error cuando se sabe que los genetistas utilizan conceptos "blandos" como "penetrancia", "impronta" y "expresividad genética", entre otros, que justifican lo inexplicable, la probabilidad de que un genotipo (un gen o conjunto de genes) se exprese hasta el punto de modificar el fenotipo (alguna característica observable bioquímica,

anatómica, fisiológica o patológica) [Gervás y Pérez Fernández, 2003].

Un aspecto de particular interés es la realización de pruebas genéticas en niños, dada la consideración del consentimiento informado y el mejor interés del paciente en estos casos, con las implicaciones éticas y psicológicas que esto conlleva [ASHG Board of Directors and the ACMG Board of Directors, 1995; American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics, 2001; Clinical Genetics Society (UK), 1994; Binedell y cols., 1996; Fryer, 2000]. Parece claramente justificado realizar pruebas genéticas en niños cuando el problema en cuestión puede ser corregido, tratado o prevenido, pero la decisión no es clara en los casos en los que la prueba conlleve un riesgo significativo, el riesgo estadístico de enfermedad sea mínimo y/o el beneficio del diagnóstico precoz sea pequeño. Durante la infancia, antes de realizar pruebas genéticas, se deben tener en cuenta las siguientes circunstancias en las que no se consideran apropiadas [Fryer, 2000]:

- a) No se deben realizar para enfermedades que se inician en la edad adulta, en las que no existe un adecuado tratamiento y en donde la mayoría de los adultos también rehúsan realizar la prueba genética. Por ejemplo para la enfermedad de Huntington.
- b) Muy dudoso el realizarlas en aquellas enfermedades que se inician en la edad adulta, en las que el genotipo no es predictivo del fenotipo, incluso cuando existe disponible un potencial tratamiento. Por ejemplo en la hemocromatosis.
- c) Dudoso el realizarlas en aquellas enfermedades que se inician en la edad adulta, incluso en el caso de existir potenciales factores precipitantes prevenibles. Por ejemplo en la porfiria intermitente.

Ejemplos de prevención cuaternaria en Genética y Dismorfología Clínica

Hemocromatosis hereditaria (HH)

La HH es una enfermedad genética que produce almacenamiento de hierro en algunos órganos (hígado, páncreas y corazón principalmente) debido a que su absorción está aumentada. Clásicamente, la enfermedad se diagnosticaba en etapas tardías, siendo irreversible, cuando la aparición de múltiples procesos orgánicos hacía sospechar la HH. Pero existen dos métodos validados para el diagnóstico temprano de los pacientes asintomáticos con HH [Altés, 2005]:

1. **El método serológico:** el más antiguo, barato y fácil de realizar, por medio de la determinación combi-

nada de saturación de transferrina (aunque no existe un punto de corte ideal para el cribado, valores >45% en mujeres premenopáusicas y >55% en mujeres posmenopáusicas o en hombres son bastantes sensibles, aunque poco específicos) y de los niveles séricos de ferritina (350-500 mg/l, útil a su vez para la monitorización del hierro y como marcador más fiable de la respuesta terapéutica: preferible situarlo en niveles <100 mg/l).

2. **El método genético:** el más novedoso (desde el descubrimiento del defecto genético en 1996), que ha revolucionado el diagnóstico precoz de la HH, pero que resulta relativamente caro. En España el 80% de los pacientes son homocigóticos para la mutación C282Y del gen HFE y casi un 10% más son dobles heterocigóticos para las mutaciones C282Y y H63D del mismo gen.

La HH podría cumplir todos los preceptos establecidos por la OMS para la realización del cribado poblacional de una enfermedad, basados en los criterios de Wilson-Jounger [Altés, 2005]:

1. **La enfermedad debe tener una prevalencia significativa:** en España aproximadamente uno de cada 1000 recién nacidos es homocigótico para la mutación C282Y, mientras que uno de cada 100 es doble heterocigótico para las mutaciones C282Y y H63D.
2. **La enfermedad debe asociarse a un pronóstico de gravedad en caso de no recibir tratamiento:** el exceso de hierro en los distintos órganos puede llegar a causar fibrosis e insuficiencia funcional que suele dar síntomas a partir del cuarto decenio, principalmente en forma de cirrosis, diabetes, insuficiencia cardíaca,...
3. **Debe disponerse de pruebas diagnósticas no invasivas capaces de detectar la enfermedad en fase asintomática:** los métodos (serológico y genético) de diagnóstico precoz previamente descritos.
4. **Debe disponerse de tratamientos efectivos que modifiquen significativamente la historia natural de la enfermedad:** la sangría periódica mediante flebotomía (o eritroaféresis), con el valor añadido de que podrían ser adecuados donantes de sangre cuando llegaran a la mayoría de edad.
5. **El diagnóstico precoz de la enfermedad debe resultar coste-efectivo:** es el aspecto más difícil de evaluar, pues esta evaluación será muy dependiente de la penetrancia de la enfermedad, así como de la edad de la población estudiada.

El gen mutado de la HH, presenta una enorme discrepancia entre la prevalencia del genotipo que causa la enfermedad y la prevalencia de su expresión fenotípica. Es decir, que los niños diagnosticados por el método de cribado genético no presentan una enfermedad real, sino sólo una

predisposición para desarrollar hemocromatosis. [Gervás y Pérez Fernández, 2003; Altés, 2005; Adams, 2005].

Y es este aspecto de la escasa penetrancia del gen mutado, el aspecto fundamental que plantea dudas para el cribado de la HH. Por tanto, si por esa baja penetrancia del genotipo, no basta con tener mutados los dos genes alterados (C282Y) para que se desarrolle la enfermedad, ¿de qué sirve, pues el cribado poblacional? ¿de qué sirve decirle a alguien que tiene un gen de la hemocromatosis, o los dos? ¿de qué sirve someter a una sangría semanal de por vida a los homocigóticos si sólo el 1% desarrollará la enfermedad, y no sabemos cómo localizar ese uno entre 100? Además, también encontramos hemocromatosis entre los individuos sin mutación alguna del gen HFE, y entre los heterocigóticos, así como distintos grados de desarrollo de la enfermedad en cada enfermo [Gervás y Pérez Fernández, 2003].

La HH nos sirve como ejemplo para demostrar la necesidad imperiosa de proteger a los pacientes (de hacer prevención cuaternaria) de los abusos de la Genética, en un momento en el que ciertos intereses científicos, de empresas de biotecnología y/o políticos, pueden ensombrecer el poder realizar una adecuada toma de decisiones en nuestra práctica clínica.

Dismorfología Clínica: los "signos guía" marcadores de riesgo de defectos congénitos

Como se ha comentado previamente, en la práctica médica actual tenemos el peligro de pasar a la "cultura del riesgo". Así puede ocurrir con el riesgo epidemiológico. La simple asociación estadística entre un factor y una enfermedad, se convierte en casi una enfermedad, o en causa necesaria y suficiente de la misma. Lo grave es que esa mala interpretación del concepto de riesgo pueda llevar a la intervención médica exacerbada e innecesaria, al exceso diagnóstico y terapéutico (lo que denominamos el efecto cascada).

Un ejemplo paradigmático es el valor que proporcionamos a determinados "signos guía" como marcadores de riesgo de defectos congénitos. Validar y delimitar estos "signos guía" redundará en un menor intervencionismo médico, especialmente al disminuir las pruebas diagnósticas (que conllevan ansiedad en los niños y, especialmente, en sus familiares). Veamos algún ejemplo de prevención cuaternaria en Dismorfología Clínica:

1. Signos guía en la displasia de desarrollo de caderas: se constata una importante variabilidad por parte de los pediatras y/u ortopedas infantiles en la realización de pruebas de imagen (ecografía y/o radiografía de caderas), para las que se ha dado una excesiva im-

portancia a determinados signos "blandos" ("clic" de caderas, asimetría de pliegues, asimetría de piernas, limitación de la abducción) [González de Dios y Miranda, 2004]. La guía de práctica clínica basada en la evidencia de la Asociación Americana de Pediatría [Committee on Quality Improvement of American Academy of Pediatrics, 2000] recomienda realizar ecografía de caderas a las 6 semanas de edad sólo a las niñas con historia familiar de displasia de desarrollo de caderas, y a cualquier niño en presentación de nalgas (pero no al resto de signos "blandos"); y tampoco es preciso realizar el estudio en aquellos recién nacidos con signos evidentes o "duros" de cadera inestable (Ortolani y/o Barlow).

- 2. Hallazgos dismorfológicos y genéticos en el síndrome de Prader-Willi:** esta entidad se caracteriza por una presentación multisistémica, compleja y variable con la edad del paciente, para la que se han propuesto por consenso unos criterios diagnósticos (mayores, menores y de soporte) [Holm y cols., 1993]; así mismo, las bases genéticas son también complejas (70% por delección en el cromosoma 15 paterno, 28% por disomía uniparental y en el restante 2% por mutación, delección u otro defecto en el centro de *imprinting*). Aunque la sospecha clínica se establecerá por los datos clínicos, el diagnóstico definitivo se establecerá por la genética [Cassidy y cols., 1994]. Así pues, resulta de especial interés estudiar qué datos clínicos presentan mejor sensibilidad a la hora de seleccionar aquellos casos en los que se va a solicitar el estudio genético, con dos objetivos: asegurar que son estudiados genéticamente todos los niños apropiados, y evitar el realizar pruebas genéticas (caras y complejas) innecesarias. Las propuestas para realizar estudio genético, sobre la base de la sensibilidad por edad de los criterios propuestos en el síndrome de Prader-Willi, son [Gunay-Aygun y cols., 2001]:
- Desde el nacimiento hasta los 2 años, en el caso de hipotonía inexplicada asociada a mala succión.
 - Desde los 2 a los 6 años, en el caso de historia de hipotonía con mala succión (en ocasiones persiste la hipotonía), asociada a retraso global del desarrollo psicomotor.
 - Desde los 6 a los 12 años, en los supuestos anteriores, asociado a alimentación excesiva (hiperfagia, obsesión por los alimentos) con obesidad central incontrolada; por encima de los 13 años, en pacientes con retraso mental, alimentación excesiva con obesidad central, hipogonadismo-hipogonadotrópico y/o alteraciones del comportamiento típicos (como el trastorno obsesivo-compulsivo).

Conocer los beneficios, perjuicios y costes de las pruebas y programas de cribado en medicina, en general, y en Genética y Dismorfología Clínica, en particular, son un buen motivo para implementar algunos conceptos novedosos (prevención cuaternaria y efecto cascada) en nuestro devenir clínico, lo que nos permitirá realizar una asistencia sanitaria basada en las mejores pruebas científicas [Del Llano Señarís y Meneu de Guillerna, 1999]. Ante la "arrogancia" de la medicina preventiva, algunos autores han llegado a preguntarse si no deberían llevar un etiquetado similar al que se ha impuesto en el tabaco, de que "este programa de cribado puede afectar gravemente su salud" [Stewart-Brown y Farmer, 1997].

Referencias

- Adams PC (2005): Screening for haemochromatosis- producing or preventing illness?. *Lancet* [en línea] [fecha de consulta: 1-VIII-2005]. URL disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673605663842/fulltext>.
- Altés A (2005): Cribado genético de la hemocromatosis hereditaria en España. Situación actual. *Med Clin (Barc)* 125: 184-186.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics (2001): Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 107:1451-1455.
- ASHG Board of Directors and the ACMG Board of Directors (1995): Point to consider: ethical, legal, and psychological implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 57: 1233-1241.
- Binedell J, Soldan JR, Scourfield J, Harper PS (1996): The genetic testing of children. *J Med Genet* 33: 912-918.
- Cabello López J, Picó Navarro JA (2000): El diagnóstico precoz: conceptos y estrategias. *Tratado de Epidemiología Clínica. Módulo II. Conceptos específicos en Epidemiología Clínica. Universidad de Alicante*, pp. 183-195.
- Cassidy SB, Beaudet AL, Knoll JHM, et al. (1994): Diagnostic testing for Prader-Willi and Angelman syndromes: report of the ASHG/ACMG Test and Technology Transfer Comité. *Am J Hum Genet* 58: 1085-8.
- Clinical Genetics Society (UK) (1994): The genetic testing of children. Report of a working party of the Clinical Genetics Society (UK). *J Med Genet* 31: 785-787.
- Committee on Quality Improvement of American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Developmental Dysplasia of the Hip (2000): Clinical practice guideline: Early detection of developmental dysplasia of the hip. *Pediatrics* 105 (4 Pt 1): 896-905.
- Del Llano Señarís JE, Meneu de Guillerna R (1999): Asistencia sanitaria basada en la evidencia. *Med Clin (Barc)* 112 (Supl 1):90-96.
- Fryer A (2000): Inappropriate genetic testing of children. *Arch Dis Child* 83: 283-285.
- Gervás J, Pérez Fernández M (2003): Genética y prevención cuaternaria. El ejemplo de la hemocromatosis. *Aten Primaria*; 32: 158-162.
- Gervás J (2004): La prevención cuaternaria. *OMC*; 95: 8.
- Godlee F (2005): Preventive medicine make us miserable. *Br Med J*;330.[en línea] [fecha de consulta: 1-VIII-2005]. URL disponible en: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/330/7497/0-f>
- González de Dios J, Ochoa C (2005): Ectasia piélica perinatal, el efecto cascada y la prevención cuaternaria. *An Pediatr (Barc)* 63: 83-85.
- González de Dios J, Mollar Maseres J, Rebagliato Russo M (2005): Evaluación del programa de detección precoz universal de la hipoacusia en el recién nacido. *An Pediatr (Barc)*, [aceptado].
- González de Dios J, Miranda L (2004): La cadera inestable del recién nacido: una propuesta de gestión por procesos a través de las mejores pruebas científicas. *Rev Esp Pediatr* 60: 141-151.
- Gunay-Aygun M, Schwart S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB (2001): The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 108(5). [en línea] [fecha de consulta: 1-VIII-2005]. URL disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/5/e92>.
- Hirschhorn K (2002): A comprehensive review of genetic association studies. *Gen Med* 4: 45-61.
- Holm V, Cassidy SB, Butler MG, et al. (1993): Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 91: 398-402.
- Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) (2002): Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Sanidad y Consumo. Evaluación de la efectividad de tecnologías para la promoción de la salud y prevención de la enfermedad. Madrid: AETS-Instituto de Salud Carlos III, Diciembre de 2002.
- Martínez González M, De Irala J (2005): Medicina preventiva y fracaso clamoroso de la salud pública: llegamos mal porque llegamos tarde. *Med Clin (Barc)* 124: 656-660.
- McPherson K (2001): For and against: public health does not need to be led by doctors. *For. BMJ* 322: 1593-1594.
- Melzer D, Zimmerm R (2002): Genetics and medicalisation. *Br Med J* 324: 863-864.
- Modl JW, Stein HF (1986): The cascade effect in the clinical care of patients. *N Engl J Med* 314: 512-514.
- Monteagudo Montesinos E, Vidal Micó S (2005): Prevención cuaternaria. *An Pediatr (Barc)* [CD-ROM] 62: 286-288.
- Newman TB (2005): If it's not worth doing, it's not worth doing well. *Pediatrics* 115: 196.
- Pérez Fernández M, Gervás J (2002): El efecto cascada: implicaciones clínicas, epidemiológicas y éticas. *Med Clin (Barc)* 118: 65-67.
- Sackett DL (2002): The arrogante of preventive medicine. *CMAJ*; 167.[en línea] [fecha de consulta: 1-VIII-2005]. URL disponible en: <http://www.cmj.ca/cgi/content/full/167/363>.
- Smith KC (2001): Genetic disease, genetic testing and the clinician. *JAMA* 285: 91.
- Stewart-Brown S, Farmer A (1997): Screening could seriously damage your health. *Br Med J* 314: 533-534.

II. TERATOLOGÍA

LA VACUNA DE LA RUBÉOLA Y EL EMBARAZO

P. Fernández Martín¹, C. Mejías Pavón¹, E. Rodríguez-Pinilla¹, M. Acle Jiménez¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

¹ Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE (Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas).

² Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

Summary

Rubella is a viral infection that when it occurs during pregnancy, especially during the first trimester, could cause congenital rubella embryopathy (CRE) with devastating consequences for the developing embryo and fetus. CRE includes serious birth defects such as: cataracts, deafness and heart disease, among others. However the frequency of CRE has decreased dramatically since the general use of rubella vaccine.

The immigrant population in Spain constitutes a group of concern for rubella infection among other infectious diseases due to the lack of previous vaccination in many individuals. Thus, a vaccination programme towards immigrants, specially all young women should be considered. Pregnant women should not be vaccinated, and women who are not pregnant should avoid conceiving for at least 28 days following vaccination. However if a vaccination occurs during pregnancy, the potential risk is only theoretical and a tranquilizer counseling should be performed together with a high resolution ecography.

Introducción

En 1941, tras una grave epidemia de rubéola, el oftalmólogo australiano Norman MacAlister Gregg, publicó un informe titulado "*Las cataratas congénitas tras un episodio de sarampión alemán en la madre*", donde describe una serie de 78 recién nacidos con cataratas congénitas y otras anomalías (fundamentalmente cardíacas) cuyas madres habían enfermado de rubéola (conocida en esa época como "sarampión alemán") durante momentos muy precoces del embarazo. En el mismo informe planteaba que si el origen de los defectos presentados por los niños fuera la enfermedad materna, sería evitable la repetición de esta tragedia en el futuro. No obstante, en aquellos momentos, la única alternativa posible, era que las mujeres jóvenes evitaran el contacto con los enfermos de rubéola [Gregg, 1941].

Entre los años 1964-1965, una grave epidemia de rubéola afectó a más de 12 millones de personas en Estados Unidos, diagnosticándose unos 20.000 casos de recién nacidos afectados, en los que además de confirmarse las malformaciones descritas por Gregg en 1941 (la triada básica de cataratas, cardiopatía y sordera), se observaron otras anomalías como retraso del crecimiento, microcefalia, retraso mental, esplenomegalia, púrpura, ictericia, meningoencefalitis y radiolucencia ósea por lo que observando que también podía afectar al feto, se denominó embriofetopatía por rubéola [Gorlin y col., 2001; MMWR, 2001; MMWR, 2005].

La posibilidad realmente eficaz de evitar nuevos episodios como los descritos anteriormente, no llegaría hasta el año 1969. En ese año, se aprobaron las primeras vacunas contra la rubéola en Estados Unidos [JAMA, 2005] y la re-

alización de campañas sanitarias para erradicar los efectos sobre el embrión y/o el feto de la infección por rubéola. Esta medida se extendió rápidamente en los países desarrollados y algunos en vías de desarrollo, y hoy día la vacuna de la rubéola está incluida, por indicación de la OMS, en las pautas de vacunación infantil. Aunque inicialmente la vacuna de la rubéola se destinó a las niñas de 11 años, con la introducción en el año 1981 [Lemos y col., 2004] de la llamada triple vírica (rubéola, sarampión y parotiditis), la administración se extendió a todos los niños sin diferencia de sexo a la edad de 15 meses. De esta forma, se evita también que varones enfermos de rubéola puedan contagiar a mujeres embarazadas no inmunes. En 1989, la Academia Americana de Médicos de Familia, la Academia Americana de Pediatría y el Comité Consultor de Prácticas de Inmunización de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) propusieron la aplicación de dos dosis (la primera a los 15 meses y la segunda entre los 4 y 6 años), para aumentar el porcentaje de seroconversión hasta alcanzar el 99,75%. A pesar de ello, en la actualidad, aún en los países más desarrollados existe un porcentaje de mujeres en edad fértil que no son inmunes frente a la rubéola, bien por ineficacia de la vacuna [Reprotox, 2003] o bien porque no se vacunaron [Amela y col., 2003. Braun y col., 1994].

Situación en España

La vacunación de la rubéola no se introdujo de forma sistemática en nuestro país hasta el año 1979 [Lemos y col.,

2004], aunque la enfermedad no se empieza a declarar al sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (E.D.O) hasta 1982 [Lemos y col., 2004]. Así, a partir de 1985 se detecta un rápido y marcado descenso en el número de casos de rubéola, siendo dicha tendencia proporcional al aumento de la cobertura vacunal y manteniéndose a lo largo del tiempo [Lemos y col., 2004].

En la actualidad, el fenómeno sociológico de la inmigración supone la incorporación a nuestro medio de personas, fundamentalmente jóvenes, procedentes de países con políticas sanitarias deficitarias en muchos aspectos, incluido el de vacunación preventiva. Ante esta nueva realidad, en algunas comunidades autónomas se están fomentando campañas de vacunación específicas para dicha población [Lemos y col., 2004. Calendario Vacunal Murcia, 2003].

Esta situación ha dado lugar a que tanto los ginecólogos como los médicos de atención primaria se estén enfrentando a dos tipos de situaciones nuevas. De hecho, en el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE), se percibe la preocupación respecto a esos dos aspectos fundamentales relacionados con la vacunación por rubéola en la mujer en edad fértil:

1. Los potenciales efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal que podría tener la vacunación durante una gestación no conocida
2. El tiempo mínimo que es aconsejable esperar entre el momento de la aplicación de la vacuna y un embarazo

Por este motivo creemos que puede ser de utilidad que resumamos los conocimientos actuales que pueden responder a estos aspectos.

1. Riesgo de la aplicación de la vacuna de la rubéola durante la gestación

La vacuna de la rubéola es muy eficaz porque induce una alta inmunidad (se estima una seroconversión de por lo menos el 95% de los vacunados) y la inmunidad se mantiene toda la vida.

La preocupación que surge cuando inadvertidamente se vacuna a una mujer embarazada, se produce porque, al estar constituida la vacuna por virus vivos atenuados, se considera que podría afectar al normal desarrollo embrionario-fetal. No existen estudios controlados sobre este aspecto, pero se dispone de los resultados obtenidos por los Centros de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC). Los CDC pusieron en marcha en 1971 un registro sobre mujeres que habían recibido alguno de los tres tipos de vacuna de la rubéola que entonces existían (Cendehill, HPV-77 y RA 27/3) en el período comprendido entre los 3 meses anteriores y los 3 meses posteriores a la concepción. En el año 1989 se

evaluó toda la información obtenida desde el inicio del registro hasta el año 1988, distinguiéndose dos períodos: uno, desde 1971 hasta abril del 1979 (momento en el que se empieza a utilizar únicamente la forma RA 27/3 de la vacuna de la rubéola) y otro desde el año 1979 hasta 1988 [MMWR, 2001]. En el primer período, ninguno de los 290 recién nacidos de las 538 mujeres registradas en esa serie presentó alguno de los defectos descritos en el cuadro de la embriofetopatía por rubéola [MMWR, 2005. Gorlin y col., 2001]. En el segundo período se consiguieron datos de 254 embarazos de los que 212 fueron recién nacidos vivos sanos, 13 abortos espontáneos y 31 interrupciones voluntarias de la gestación, no observándose un incremento significativo del riesgo basal para defectos congénitos, aunque detectaron dos casos de niños con hipospadias glandular asintomático. De los 212 recién nacidos sanos, 154 (73%) fueron evaluados serológicamente, y en 3 de los niños (2%) se detectaron IgM anti-rubéola positiva en la sangre de cordón, con una exploración física normal. Aunque inicialmente se sospechó una posible infección subclínica, tras la realización de un seguimiento clínico y serológico se determinó que se trataba de una transferencia pasiva de dichos anticuerpos desde la madre al feto [MMWR, 1989]. La conclusión del estudio, tras la evaluación de sus datos, fue que no se observó un incremento significativo del riesgo basal para anomalías congénitas en los hijos de mujeres vacunadas durante el período analizado (desde los 3 meses anteriores a los 3 meses posteriores a la concepción) aunque no se podía descartar un riesgo teórico de infección.

Otros datos procedentes de países europeos, como Alemania e Inglaterra, indican igualmente que el riesgo para la embriofetopatía por rubéola tras la vacunación materna durante la gestación es prácticamente inexistente [Reprotox, 2003]. No obstante, con la información obtenida de la serie de los CDC, se estimó que podría existir un posible "riesgo teórico" que oscilaría entre un 1,2% hasta un 4,9%, cuando la administración de la vacuna ocurre entre una semana antes y dos semanas después de la concepción. Este riesgo "teórico" es muy inferior al estimado para cuando la mujer padece la infección por rubéola durante el primer trimestre de la gestación que se considera igual o superior al 20% [MMWR, 2001]. Por esto, y aunque todos los autores insisten en que ese posible riesgo para la embriofetopatía por rubéola tras la vacunación materna durante el primer trimestre del embarazo es sólo teórico, como medida puramente precautoria, se aconseja el empleo de esta vacuna durante la gestación. No obstante, si se produce la vacunación durante un embarazo no sospechado, la actuación debe ser tranquilizadora, ya que el riesgo, de existir, es tan bajo que no se considera como una situación en la que esté indicado

valorar la interrupción de la gestación [MMWR, 2005; ACOH, 1991].

2. Tiempo que debe transcurrir entre la administración de la vacuna de la rubéola y un embarazo

Hasta octubre del año 2001, la recomendación general era esperar tres meses entre la administración de la vacuna y la producción de embarazo [MMWR, 1998]. No obstante, a partir de esa fecha, el *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* consideró que, con la información disponible procedente de distintas fuentes, dicho período podría disminuirse a unos 28 días [MMWR, 2001].

3. Situación observada en los dos Servicios de Información Telefónica (SITTE y SITE)

Desde el año 1991 hasta el 2004, se han atendido 155 consultas sobre la vacuna de la rubéola (tanto en su presentación farmacéutica aislada como en la combinada o "triple vírica"), de las cuales 65 fueron llamadas realizadas por profesionales sanitarios (ginecólogos, médicos de atención primaria, matronas...) y las 90 restantes fueron planteadas por la población general.

El principal interés para el colectivo sanitario era conocer el riesgo para el desarrollo embrionario/fetal por la exposición materna a la vacuna durante la gestación (90,76% del total de sus consultas), y en segundo lugar conocer el tiempo que debe transcurrir entre la vacunación y la producción de un embarazo (9,23%). En las llamadas procedentes de la población general se observó una proporción muy similar ya que, mayoritariamente, les preocupaba el riesgo por la vacunación durante un embarazo no reconocido (86,66%), y en una proporción del 12,22% el tiempo que se recomienda esperar entre la administración de la vacuna y un embarazo. Sólo una llamada realizada al SITE fue por el contacto, en el ámbito doméstico, de una embarazada con un familiar vacunado de rubéola.

En los datos recogidos por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), en el período comprendido entre los años 1976 al 2003, no hay exposiciones durante la gestación a la vacuna anti-rubéola (tanto aislada como en la presentación de "triple vírica"), ni en el grupo de niños nacidos con malformaciones congénitas, ni en el de controles (recién nacidos sin anomalías congénitas).

En dicho período, sin embargo, se detectaron 9 recién nacidos con malformaciones (de un total de 2.100.685 na-

cimientos controlados) diagnosticados de embriofetopatía por rubéola, en los que la madre padeció la infección durante el primer trimestre del embarazo. Las malformaciones descritas en dichos casos (cardíacas, oculares, microcefalia...) se corresponden con las típicas del cuadro de la embriofetopatía por rubéola recogidas en la literatura.

Para realizar un adecuado análisis de los datos, hemos establecido cuatro períodos considerando aquellos hechos que han podido influir en la prevalencia de la embriofetopatía por rubéola. El primer período abarca desde 1976 hasta 1981 (año en el que se comercializa la vacuna de la rubéola en España). El segundo período es de 1982 hasta 1985 (año en el que entra en vigor la Ley que permite la Interrupción de la Gestación en tres supuestos). El tercero va desde 1986 hasta 1999, dando una idea del impacto conjunto de la vacunación y las interrupciones de la gestación realizadas porque la madre enfermó de rubéola durante el embarazo, o por detección de las malformaciones. En el último (del 2000 al 2004) se aprecia la situación más próxima en el tiempo.

La evolución de la prevalencia detectada durante los tres primeros días de vida, en cada uno de los distintos períodos (Tabla 1) muestra que en el primero (años 1976-1981) fue de 0,11 por cada 10.000 recién nacidos vivos, presenta un pequeño incremento durante el segundo período (0,14 por cada 10.000 recién nacidos vivos) y desciende de forma importante (0,02 por 10.000 recién nacidos vivos) entre los años 1986-1991, para terminar siendo 0 en el último tramo analizado (2000-2004). Sin embargo, hemos de considerar como probable, que esta tendencia cambie en el futuro y se detecte un aumento debido a la incorporación a nuestro medio de población inmigrante no inmunizada para la rubéola.

TABLA 1

PERIODO	1976-1981	1982-1985	1986-1999	2000-2004
Casos con EFR	3	4	2	0
Total de RNV	262.952	287.304	1.128.977	525.031
Prevalencia por 10.000 RNV	0,11	0,14	0,02	0
$\chi^2 = 13,89; p=0,003$				

El hecho de que la prevalencia en el segundo período (1982-1985) no disminuya es lógico ya que, como hemos comentado, la vacunación de la rubéola en España se inicia en el año 1981, pero de forma progresiva: en los primeros momentos se realiza solo en las niñas; posteriormente se destina a la población infantil de ambos sexos (limitando la libre circulación del virus de la rubéola), y termina incluyendo el colectivo de las mujeres en edad fértil, es decir, se

tarda una serie de años en alcanzar unos niveles adecuados de protección en la población.

Asimismo, la disminución tan marcada en la frecuencia de embriofetopatía por rubéola en los dos últimos períodos analizados (1986-1999 y 2000-2004) no sólo se debe al lógico impacto del efecto preventivo de la vacuna, sino también a la posibilidad de interrumpir la gestación en los casos de mujeres que pasan la infección durante la gestación.

Conclusiones sobre la vacunación de la rubéola en la mujer en edad fértil

La rubéola fue considerada una enfermedad viral relativamente inocua hasta que se conoció su teratogenicidad. La embriofetopatía por rubéola es un cuadro polimalformativo que conlleva una gran morbilidad y mortalidad junto a unos costes elevados, tanto emocionales como económicos.

Evitar la aparición de nuevos casos es posible mediante el empleo de la una medida eficaz y segura como es la vacuna de la rubéola con la que se impide la libre circulación del virus. De hecho, desde su comercialización en nuestro país, la vacuna ha demostrado ser altamente eficaz y los logros alcanzados son muy significativos. No obstante, en los últimos años, la progresiva incorporación a nuestro medio de población inmigrante con una deficitaria cobertura vacunal, podría conllevar un riesgo de que en un futuro se incrementen el número de casos diagnosticados de embriofetopatía por rubéola.

Por ello, sería oportuno establecer las acciones necesarias para conseguir una adecuada inmunización de toda mujer inmigrante en edad fértil. Como medida precautoria, se aconseja que tras la administración de la vacuna de la rubéola la mujer espere un tiempo de al menos 28 días, para quedarse embarazada. Sin embargo, en aquellos casos en los que la vacunación ocurra durante una gestación aun no re-

conocida, la posibilidad de un efecto lesivo sobre el producto de la concepción es prácticamente despreciable, por lo que no se debe alarmar a la gestante, aunque se debe hacer un detallado diagnóstico prenatal ecográfico.

Referencias

- Amela C, Pachón I, de Ory F (2003): Evaluation of the measles, mumps and rubella immunisation Programme in Spain by using a sero-epidemiological survey. *Eur J Epidemiol* 18(1): 71-9.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Technical Bulletin nº 160, October, 1991.
- Braun C, Kampa D, Fressle R, Willke E, Stahl M, Haller O (1994): Congenital rubella syndrome despite repeated vaccination of the mother: a coincidence of vaccine failure with failure to vaccinate. *Acta Paediatr* 83(6): 674-7.
- Gregg N: Congenital cataract following German measles in the mother (1941). *Trans Ophthalmol Soc Aust* 3:35-46.
- JAMA. 2005;293:2084-2086. Achievements in Public Health: Elimination of Rubella and Congenital Rubella Syndrome-United States, 1969-2004.
- Lemos C, Ramírez R, Ordoñas M, Herrera D, Sanz J.C, García L, Martínez-Navarro F (2004): Brote de rubéola en la comunidad latinoamericana en Madrid, España. *Boletín epidemiológico* Vol. 12 nº 16:173-184.
- MMWR. May 05, 1989/38(17);289-293. Centers for Disease Control. Current Trends Rubella Vaccination during Pregnancy-United States, 1971-1988.
- MMWR (1998) 47(RR-8):1-57. Centers for Disease Control. Measles, Mumps, and Rubella: Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
- MMWR (2001) 50 (RR12); 1-23. Centers for Disease Control. Control and Prevention of Rubella: Evaluation and Management of Suspected Outbreaks, Rubella in Pregnant Women, and Surveillance for Congenital Rubella Syndrome.
- Murcia Salud (2003): Servicio Murciano de Salud. Calendario vacunal para inmigrantes.
- REPROTOX (2003): Rubella vaccine. An Information System on Environmental Hazards to Human Reproduction and Development.

LUCES Y SOMBRAS DE LOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES. IMPACTO SOBRE EL CONOCIMIENTO DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

C. Ochoa Sangrador

Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

Introducción

El estudio de la etiología de las malformaciones congénitas constituye uno de los objetivos prioritarios en investigación epidemiológica. De los distintos diseños epidemiológicos empleados, los estudios de casos y controles reúnen ciertas características que los hacen especialmente apropiados. Otros diseños analíticos, metodológicamente más robustos, como los estudios de cohortes, resultan menos factibles por las dificultades existentes para detectar y monitorizar ciertas exposiciones y la escasa frecuencia de muchas malformaciones congénitas. Asimismo, recurrir en este escenario a diseños experimentales con humanos (ensayos clínicos), suele resultar éticamente injustificable. Por otra parte, los estudios descriptivos, útiles en vigilancia epidemiológica, nos han permitido, en algunas situaciones dramáticas de fuerte asociación entre exposición y efecto, la identificación de agentes causales y la puesta en marcha de alarmas epidemiológicas [Lenz W, 1961; McBride WG, 1961].

En los últimos 40 años la utilización creciente de los estudios de casos y controles ha aportado importantes avances al conocimiento de las malformaciones congénitas, permitiendo la identificación de múltiples factores ambientales y genéticos implicados en su etiología. Sin embargo, por sus características metodológicas, en estos estudios es frecuente cometer errores en su diseño, ejecución o análisis. El conocimiento y control de dichos errores nos ha de permitir el aprovechamiento de esta eficiente herramienta epidemiológica, compensando sus luces y sus sombras.

Metodología de los estudios de casos y controles

El estudio de casos y controles está diseñado para ayudar a determinar si una exposición está asociada a un efecto, observado como enfermedad u otra condición de interés (p.e. malformación congénita). Su diseño puede des-

cribirse de forma simple. Se parte de dos grupos de sujetos: unos que tienen la anomalía o enfermedad estudiada (casos) y otros que carecen de ella (controles). A continuación investigamos, hacia atrás en el tiempo, la existencia de los factores de exposición o riesgo presumiblemente relacionados con la anomalía o enfermedad, comparando la frecuencia de la exposición observada en ambos grupos.

Por definición son estudios observacionales (no hay intervención), analíticos (hay grupo de comparación), de direccionalidad retrógrada (primero se conoce el efecto y después se investiga la exposición) y temporalidad mixta (el investigador recaba datos históricos acaecidos previamente al inicio del estudio, mientras que suele asistir a la aparición o diagnóstico de la enfermedad). Se conocen también como estudios de "casos-testigo" o "retrospectivos", refiriéndose este término a la direccionalidad retrógrada del estudio (efecto-exposición) y no al momento en el que el investigador recopila la información.

Los estudios de casos y controles tienen algunas ventajas sobre otros diseños epidemiológicos. Son comparativamente más rápidos, baratos y fáciles, especialmente cuando hay que evaluar brotes epidémicos o enfermedades raras. Uno de los escenarios que mejor se adapta a su diseño es la investigación clínica de las malformaciones congénitas. La mayoría de ellas tienen muy baja frecuencia, por ello, si tuviéramos que realizar un estudio de seguimiento, el tamaño muestral tendría que ser extremadamente grande para poder recopilar un suficiente número de casos. Asimismo, el hecho de que la población susceptible de estudio (fetos y recién nacidos) entre necesariamente en contacto con el sistema sanitario en el momento del diagnóstico, facilita un acceso eficiente y fiable a muestras representativas de casos y controles. Otra ventaja de estos estudios es que permiten analizar simultáneamente el papel de múltiples factores de riesgo, genéticos y ambientales, que puedan intervenir como agentes causales. Además, su diseño facilita el control de los procedimientos diagnósticos y la reclasificación de los casos, en función de la información médica de la que se va disponiendo.

El aspecto más crucial de los estudios de casos y controles es la adecuada selección de los controles. Éstos serán sujetos sin la anomalía o enfermedad objeto de estudio, aunque en riesgo de tenerla (p.e. una niña no debería ser un control para el estudio del hipospadias), que sea representativa del nivel de exposición (del factor o factores de riesgo) en la población de la que surgen los casos. Un buen control será aquel que de haber estado enfermo hubiera formado parte de los casos. Debemos tratar de buscar controles similares a los casos excepto en la existencia de enfermedad, para ello se suelen emplear criterios sociodemográficos de emparejamiento. Es habitual utilizar como controles sujetos afectados de otras enfermedades, por su accesibilidad y predisposición, o controles poblacionales, menos accesibles y predispuestos, aunque, en principio, más representativos.

Como hemos comentado previamente, en el estudio de las malformaciones congénitas contamos con una fuente muestral accesible y representativa, ya que tanto los casos como los posibles controles se encuentran disponibles en el momento del nacimiento. Un estudio de casos y controles que incluya los recién nacidos malformados, así como una muestra aleatoria de recién nacidos no malformados, es mucho más eficiente, considerando el coste por unidad de información, que un estudio de cohortes. Esta estrategia requiere, sin embargo, que la exposición en los casos sea razonablemente prevalente, si no llega a ser una causa necesaria para la mayoría de los neonatos con la malformación en estudio. En esta situación, un estudio de casos y controles con un factor de exposición raro en la población resulta muy informativo. Sin embargo, esta circunstancia, lejos de ser la regla, es poco habitual [Olsen J y cols., 2002].

Un estudio de casos y controles de una malformación congénita con una base poblacional definida, habitualmente una región o país, debería incluir como casos todos los neonatos con la malformación objeto de estudio. Los controles deberían obtenerse de una muestra aleatoria de todos los recién nacidos en la región y en el periodo de tiempo de estudio, aunque habitualmente resulta adecuado usar los neonatos no malformados, considerando la rareza de esta enfermedad.

Si realizamos un muestreo apropiado de casos y controles podremos calcular estimadores de asociación no sesgados entre exposición y efecto. El cociente entre la odds de exposición en los casos (proporción de casos expuestos dividido por su complementario), y la odds de exposición en los controles, conocido como odds ratio (OR), nos proporciona una estimación del riesgo de malformaciones entre los expuestos con respecto a los no expuestos. Teniendo en cuenta la baja frecuencia de gran parte de las malformaciones congénitas, la OR calculada se aproximará mucho al riesgo relativo que se hubiera obtenido con un estudio de co-

hortes [Schlesselman JJ, 1982]. En la tabla 1 vemos, con un ejemplo figurado, cómo se puede calcular la OR. Esta medida, por estar obtenida de muestras poblacionales, debe ser acompañada del cálculo de sus intervalos de confianza. Una OR mayor de 1 expresa que el factor de exposición estudiado incrementa el riesgo de la malformación, tanto más cuanto más alejada esté la OR de 1; pero sólo cuando en el intervalo de confianza no esté incluido el 1 podremos descartar que la asociación encontrada se deba al azar. En el ejemplo empleado en la tabla 1, la OR de nuestra exposición (2,2) lo que expresa aumento del riesgo (riesgo algo mayor del doble), aunque su intervalo de confianza (0,70-6,88), que comprende el 1, sugiere que puede ser explicable por azar. Cuando la exposición sea un factor de protección la OR se situará por debajo de 1.

El talón de Aquiles de los estudios de casos y controles lo constituye la reconstrucción de la secuencia temporal de la exposición, que habitualmente requiere recuperar información histórica de los 6 a 10 meses previos. Esta información debe estar accesible y además ser situada correctamente en el tiempo. Veamos este aspecto con un ejemplo. En un estudio sobre el efecto de los inhibidores de la dihidrofolato reductasa (trimetoprim, triamterene, sulfasalazina) en los defectos cardiovasculares y hendiduras orales congénitas [Hernandez-Diaz S y cols., 2000], no tiene las mismas consecuencias tomar estos medicamentos antes, durante o después del periodo más sensible (segundo-tercer mes de gestación), por lo que resulta de gran importancia situar cada exposición correctamente en el tiempo. Por

TABLA 1
ANÁLISIS DE ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES.
ODDS RATIO

FACTOR EXPOSICIÓN (O RIESGO)	EFECTO (ENFERMEDAD)		
	CASOS	CONTROLES	
Exposición presente	a	b	N1
Exposición ausente	c	d	N0
	M1	M0	T

$$\begin{aligned} \text{Odds de enfermedad en expuestos} &= a/b \\ \text{Odds de enfermedad en no expuestos} &= c/d \\ \text{Odds ratio} = \text{OR} &= \frac{a/c}{b/d} = \frac{axd}{bxc} \end{aligned}$$

Ejemplo:

FACTOR EXPOSICIÓN (O RIESGO)	MALFORMACIÓN CONGÉNITA		
	CASOS	CONTROLES	
Exposición presente	10	5	15
Exposición ausente	50	55	105
	60	60	120

$$\text{Odds ratio} = \text{OR} = \frac{10/50}{5/55} = \frac{10 \times 55}{5 \times 50} = 2,20$$

ello, en estos estudios de casos y controles interesa no retrasar la recogida de los antecedentes de riesgo, para evitar errores relacionados con la cronología de la exposición.

Asimismo, resulta de gran importancia que la recogida de datos sobre factores de riesgo en el pasado sea objetiva, especialmente si quien la recoge ya sabe si está entrevistando a un caso o a un control. En algunos estudios, es posible acceder a datos cumplimentados prospectivamente durante la gestación, disponibles en registros médicos, que nos proporcionarán información no sesgada, al estar recopilada antes del diagnóstico. Sin embargo, cierta subjetividad en el recuerdo de antecedentes por parte de madres o familiares parece inevitable. Clásicamente se ha interpretado que los controles tienen una menor participación y una menor predisposición a recordar antecedentes de riesgo que los casos [Rockenbauer M y cols., 2001]. Una opción para minimizar este problema es emplear como controles, para el estudio de una determinada malformación, los casos de otras malformaciones no relacionadas (por ejemplo, niños con Síndrome de Down para el estudio del efecto de una exposición tóxica) [Czeizel AE y cols., 1998; Lief S y cols., 1999].

Hemos visto las peculiares características que tienen los estudios de casos y controles, que los hacen apropiados para la investigación de las malformaciones congénitas. Sin embargo, la interpretación de sus resultados debe ser cautelosa porque, como veremos más adelante, estos estudios presentan también limitaciones relacionadas con su direccionalidad retrógrada: dificultades para la selección de controles, problemas para la recopilación histórica de ciertos antecedentes y potencial susceptibilidad a los sesgos. No obstante, son la forma más eficiente de identificar asociación entre factores de riesgo y malformaciones congénitas (que no causalidad), y en ocasiones la única vía éticamente posible para hacerlo.

Errores en los estudios de casos y controles

Como cualquier otro tipo de estudio epidemiológico, los estudios de casos y controles deben ser entendidos como un ejercicio de medición, en el que ha de perseguirse la exactitud, esto es, la realización de estimaciones con el mínimo error. Existen dos posibles fuentes de error: los errores aleatorios y los errores sistemáticos.

Los **errores aleatorios** son debidos a la variabilidad que el azar introduce en el proceso de medición. Estos errores no suelen afectar a la validez interna de los estudios, pero sí limitan su potencia. En epidemiología, la principal forma de reducir el error aleatorio es aumentar el tamaño de la muestra. De esta manera, minimizamos el riesgo de obte-

ner resultados distorsionados por azar. En los estudios sobre malformaciones congénitas, esta cuestión viene a menudo condicionada por la rareza de muchas de ellas. Por ello, los estudios colaborativos son una buena estrategia para obtener muestras suficientes y representativas. En relación con la cuantificación del error aleatorio, es preciso señalar que en estudios en los que se evalúan simultáneamente múltiples factores de riesgo y malformaciones congénitas, la asunción del margen arbitrario de error del 5% ($p < 0,05$) puede resultar arriesgada, ya que, por puro azar, puede darse en 1 de cada 20 contrastes [Czeizel AE y cols., 1998].

Mayor importancia tienen los **errores sistemáticos**, especialmente frecuentes en los estudios de casos y controles. Por error sistemático entendemos la falta de validez en la medición. También se le denomina sesgo (bias). La validez se refiere al concepto de "medir lo que se quiere realmente medir". Los errores sistemáticos o sesgos son atribuibles a errores metodológicos que, a diferencia de los errores aleatorios, no se reducen aumentando el tamaño muestral. Podemos clasificar los sesgos en sesgos de selección, sesgos de información (o clasificación) y sesgos de análisis (confusión e interacción).

1. Sesgos de selección

Existe un sesgo de selección cuando se produce una distorsión del efecto estimado como consecuencia de errores en el proceso de selección de los sujetos. Si la elección de los grupos a comparar no es apropiada se producirá un sesgo de selección. En el estudio sobre malformaciones congénitas, es frecuente encontrar sesgos de selección por no incluir las gestaciones con malformaciones que terminan en aborto. Cualquier factor que incremente el riesgo de aborto podrá mostrarse como factor de protección, al verse infrarrepresentado en las gestaciones que llegan a término. Este sesgo de selección prenatal, es una variante del conocido como sesgo de prevalencia de Neyman, y ha sido observado, por ejemplo, en relación al Síndrome de Down con distintos factores como el tabaco [Hook EB, Cross PK, 1985] y el consumo de café [Torfs CP, Christianson RE, 2000]. Pero no sólo los abortos espontáneos pueden provocar sesgos de selección de casos, también los abortos inducidos. Aquellas anomalías que son más susceptibles de desencadenar abortos espontáneos o interrupciones voluntarias, serán más sensibles a estos sesgos. Por ejemplo, la no inclusión de abortos tendrá más repercusión en estudios sobre defectos del tubo neural que en los de defectos del tracto urinario [Ray JG y cols., 2004].

Si bien es difícil ponerlo en práctica, lo ideal sería que los estudios sobre anomalías con alta probabilidad de pérdida

prenatal incluyeran los casos diagnosticados en nacidos vivos, nacidos muertos y pérdidas prenatales tempranas.

Otra fuente de error, propia de las malformaciones congénitas, es la pérdida de casos cuyas manifestaciones no son aparentes al nacimiento. Pensemos, por ejemplo, en algunas cardiopatías congénitas que frecuentemente son diagnosticadas a lo largo del primer año de vida, o incluso más adelante, por lo que no son incluidas entre los casos, o que incluso pueden ser incorporadas a los controles. Para controlar este error es aconsejable establecer mecanismos de seguimiento y notificación de nuevos hallazgos en casos y controles, y procedimientos de recaptura a partir de fuentes alternativas de datos (p.e. servicios de cardiología infantil).

La utilización de criterios de restricción para la selección de controles puede dar lugar también a sesgos de selección. Si optamos por escoger como controles, recién nacidos con malformaciones distintas a la que es objeto de estudio, también llamados pseudocontroles, podemos enmascarar el efecto de algún factor de riesgo que esté relacionado con esas malformaciones control [Swan SH y cols., 1992]. Este error, denominado "sesgo de teratogenicidad no específica" [Hok EB, 2000], debe ser controlado en el diseño, pudiendo utilizarse, para ello, la comparación entre los resultados de grupos control alternativos. Lieff y cols. [Lieff S y cols., 1999] estudiaron el riesgo de labio leporino ligado al consumo de tabaco materno, a través de estudios de casos y controles con varios grupos control: 1) excluyendo malformaciones relacionadas con el tabaco, 2) excluyendo aquellas que tuvieran una prevalencia de tabaquismo 1 o más desviaciones estándar por encima o debajo de la media de todos los malformados, 3) incluyendo sólo malformaciones ligadas a herencia mendeliana y 4) excluyendo sólo los síndromes asociados a labio leporino. El estimador de riesgo (OR cercana a 1,5) no mostró variaciones al utilizar distintos grupos control. Este resultado sugería la inexistencia de un sesgo de teratogenicidad no específica. Sin embargo, no siempre disponemos de información etiológica fiable, de manera que algunos factores de riesgo que tengan un bajo grado de asociación con otras malformaciones pueden originar pequeños sesgos de selección, por lo que el uso de grupos control restrictivos podría ser inapropiado.

Otro entorno en el que es posible incurrir en sesgos de selección es el del estudio de la agregación familiar o riesgo de recurrencia de malformaciones congénitas. Es práctica habitual en estudios de casos y controles, comparar el antecedente de familiares afectos en ambos grupos, como forma de identificar la existencia de agregación familiar. No obstante, resulta más adecuado calcular el riesgo de recurrencia a partir de la reconstrucción de un estudio de cohortes, en el que comparamos el riesgo de recurrencia en la co-

horte de familiares de los casos con el de la cohorte de familiares de los controles [Bai Y y cols., 2000]. Sin embargo, el riesgo de recurrencia estimado va a variar en función de que incluyamos o no más de una vez a las familias con múltiples casos. Si sólo incluimos cada familia una vez, obtendremos estimadores sesgados de la verdadera recurrencia, con una infraestimación directamente proporcional a la probabilidad de selección de casos y controles en nuestro estudio; sólo si estas probabilidades son bajas (para los casos malformados es poco probable) obtendremos estimadores válidos. Por ello, resulta más apropiado incluir los familiares tantas veces como casos o controles de su familia sean seleccionados. Llama la atención que esta estrategia, en principio más válida, haya sido utilizada en pocas ocasiones [Sánchez-Cascos A, 1978].

2. Sesgos de información

Los sesgos de información o clasificación consisten en la distorsión del efecto estimado por errores en la medición y/o clasificación de los sujetos en una o más variables. En los estudios de casos y controles suelen estar relacionados con problemas para identificar antecedentes históricos, condicionados, consciente o inconscientemente, por los sujetos encargados de recopilar la información, investigadores o familiares.

Estos errores pueden distorsionar nuestros resultados, especialmente si son diferenciales. Entendemos por error de clasificación diferencial el producido cuando el criterio de clasificación en uno de los grupos que se comparan es diferente del criterio utilizado en el otro grupo, pudiéndose clasificar a los sujetos de un grupo incorrectamente y a los del otro correctamente, o a los dos incorrectamente pero en distinta dirección o magnitud. La estimación del efecto puede verse aumentada o disminuida, produciéndose una distorsión en contra o a favor de la hipótesis nula, respectivamente.

El error de clasificación no diferencial es el cometido cuando se clasifica incorrectamente a los dos grupos por igual. La clasificación de la exposición es errónea para iguales proporciones de sujetos en los dos grupos de comparación. Este error tiende a producir una subestimación del efecto, esto es, una distorsión a favor de la hipótesis nula y, en consecuencia, genera resultados más conservadores. Por ello el error no diferencial ocasiona menos problemas que el error diferencial.

En el estudio de las malformaciones congénitas es frecuente que se produzcan sesgos diferenciales con relación al recuerdo de antecedentes de riesgo. Se ha sugerido que las madres de niños malformados realizan un mayor esfuer-

zo para recordar que las madres de los controles, lo que podría llegar a incriminar como teratogénicos factores que no lo son [Swan SH y cols., 1992]. Sin embargo este sesgo, conocido como **sesgo de recuerdo**, largamente discutido en la literatura, ha sido poco documentado, fundamentalmente, por las dificultades existentes para encontrar un patrón de referencia válido a la hora de medir algunas exposiciones [Lief S y cols., 1999; Swan SH y cols., 1992]. Diversos autores prefieren denominar a este sesgo "sesgo de declaración" para expresar que, en ocasiones, la información podría ser recordada pero no manifestada por temor, si la exposición conlleva rechazo social, o por aturdimiento materno, relacionado con el anuncio del diagnóstico de la malformación de su hijo [Swan SH y cols., 1992].

En 1989 Werler y cols. [Werler MM y cols., 1989] compararon los datos obtenidos en una entrevista postparto, con los existentes en registros médicos, encontrando que el grado de recuerdo de varios factores de riesgo (consumo de medicamentos, infecciones urinarias o por hongos, uso de anticonceptivos tras la concepción, antecedente de aborto o infertilidad) era mayor entre las madres con hijos malformados que entre las que tuvieron hijos normales. Sin embargo, algunos autores cuestionan la validez de los registros médicos, por ser incompletos y poder presentar errores [Hewson D, Bennett A, 1987], aunque tienen la ventaja de no estar sesgados, si se cumplimentan antes de conocer el resultado gestacional [Rockenbauer M y cols., 2001].

Fraser y Warburton [Fraser FC, Warburton D, 1964; Fraser FC, 2000] recopilaron información sobre el antecedente de episodios de estrés materno durante la gestación, en 187 casos con labio leporino (con o sin fisura palatina), en 59 con fisura palatina aislada y en sus hermanos sanos. Encontraron antecedente de estrés materno en la gestación en el 18% y 15% de los casos con labio leporino y fisura palatina, respectivamente, pero sólo en un 5% y 3% de sus hermanos. Este hallazgo podría ser erróneamente interpretado como existencia de teratogenicidad; sin embargo, al buscar la misma información en un grupo de 90 casos con trastornos de herencia Mendeliana (albinismo, hemofilia, fibrosis quística, etc.), no atribuibles a incidentes durante la gestación, y en sus hermanos sanos, encontraron resultados similares (14 y 4% respectivamente). Las diferencias observadas podrían ser explicadas por un sesgo de recuerdo, debido en parte a una mayor motivación para recordar en los casos, y en parte, particularmente en este estudio, a un mayor intervalo entre la gestación y la entrevista en los controles. Aunque lo habitual es que el sesgo de recuerdo presente una tendencia diferencial hacia una exageración del efecto, en contra de la hipótesis nula, para algunos factores de riesgo se han observado tendencias contrarias [Feldman Y y cols., 1989; Delgado Rodríguez M y cols., 1993].

En 1989, Feldman y cols. [Feldman Y y cols., 1989], compararon la información recogida en el primer trimestre de la gestación, en un servicio de consulta prenatal por exposición a medicamentos, drogas, productos químicos y radiaciones, con la obtenida en una entrevista postparto. De media, las madres sólo recordaban el 62% de los productos a que habían estado expuestas, mientras que la dosis y el momento de la gestación sólo del 24% y 37% de los productos, respectivamente. Sin embargo, comparando el grado de recuerdo de las madres que tuvieron una gestación con un resultado adverso con el de las que lo tuvieron normal no había diferencias, excepto en el recuerdo del consumo de alcohol, que fue menor en las primeras [Feldman Y y cols., 1989]. Es posible que las mujeres incluidas en este estudio fueran una muestra sesgada, por considerarse tanto casos como controles bajo un riesgo especial.

Rockenbauer y cols. [Rockenbauer M y cols., 2001] analizaron la exposición a drogas de 22.865 casos con malformaciones congénitas y 39.151 controles sanos, comparando los datos registrados en una cartilla maternal, cumplimentada por los obstetras (no incluía prescripciones de otros facultativos o automedicación), con los declarados por la madre a través de un cuestionario por correo en los primeros meses tras el nacimiento. Para los casos, el 84% de los tratamientos de corta duración declarados por las madres y el 75% de los de larga duración no estaban reflejados en la cartilla maternal. Para los controles, esas cifras descendían a 72% y 54%, expresando una menor declaración no registrada en este grupo. Asimismo, encontraron que los casos acertaban más el periodo de tiempo desde la toma del medicamento hasta la encuesta que los controles. Como resultado de un posible sesgo de recuerdo, los datos basados en la entrevista mostraban OR por encima de 1, indicadores de riesgo, que al considerar los datos de la cartilla maternal descendían, alcanzando incluso cifras propias de factores protectores.

Un estudio de casos y controles multinacional [Kallen B y cols., 1992] que analizaba el papel de distintos factores de riesgo sobre el hipospadias, cuantificaron la magnitud del posible sesgo de recuerdo, comparando las OR calculadas con pares de casos-controles discordantes (caso expuesto con su control no expuesto y viceversa). Examinando las OR obtenidas para un numeroso conjunto de factores, diferenciando si la exposición era antes, durante o después del periodo más sensible a la formación de hipospadias (semanas 8 a 16 de gestación), observaron que la mayoría eran superiores a 1, con un valor medio cercano a 1,3. Este resultado parece reflejar la existencia de un sesgo de recuerdo, pudiendo cuantificar su nivel en dicha cifra, de manera que el valor nulo para contrastar el límite inferior de los intervalos de confianza debería ser 1,3 y no 1. Sin embargo,

ante la ausencia de un patrón de referencia totalmente válido para clasificar la exposición, resulta arriesgado cuantificar el sesgo de recuerdo diferencial, aunque se han descrito modelos matemáticos para estimar su impacto [Flanders WD y cols., 1995].

A pesar de que la mayoría de los autores asumen que el sesgo de recuerdo tiende siempre a exagerar la estimación del efecto (en contra de la hipótesis nula), esta asunción no parece generalizable. La magnitud y dirección del sesgo de recuerdo va a depender de la metodología de recogida de información en cada estudio; fundamentalmente, del momento en que se hace, quién la recopila, de qué fuentes y cómo. No es lo mismo recabar información mediante cuestionario por correo, meses después del nacimiento, que entrevistar a las madres en los primeros días tras el parto y por personal adecuadamente formado. De hecho, se ha sugerido que, en condiciones ideales, la pérdida de información podría ser mayor en los casos que en los controles, por encontrarse las madres de los primeros conmovidas por la mala noticia, e influenciadas por un instintivo sentimiento de culpabilidad [Martínez-Frías ML, 1993]. En ocasiones, se ha recurrido a argumentos similares para explicar algunos resultados paradójicos [Mills JL y cols., 1989].

Como se ha comentado anteriormente, es habitual recurrir a controles con malformaciones no relacionadas con la que es objeto de análisis (seudocontroles). Con esta estrategia se espera minimizar el sesgo de recuerdo, aunque podemos incurrir en un sesgo de selección de "teratogenicidad no específica". Debemos tener en cuenta que ambos sesgos suelen tener una diferente dirección, el primero hacia una sobreestimación del efecto y el segundo hacia una infraestimación, aunque son posibles otras situaciones. Se han desarrollado modelos para estimar la dirección e intensidad de estos sesgos [Swan SH y cols., 1992], en los que los factores a considerar son el porcentaje de clasificación errónea en casos y en controles y la probabilidad de incluir en el grupo control, pseudocontroles con otras malformaciones.

Prieto y Martínez-Frías [Prieto L, Martínez-Frías ML, 1999] estudiaron la asociación entre la exposición materna a ácido valproico y espina bífida, usando como controles, por separado, recién nacidos normales y malformados. Las OR obtenidas fueron alrededor de 50 y 15 respectivamente, ambas indicadoras de riesgo, aunque diferentes. Resulta, pues, interesante emplear ambos tipos de controles para identificar efectos teratogénicos. Hook ha sugerido [Hook EB, 2000; Hook EB, 1993 (a,b); Hook EB, Regal RR, 1993] que la verdadera estimación del efecto se encontrará entre ambas estimaciones, sin embargo esta asunción resulta arriesgada, ya que en ocasiones podemos encontrar OR de riesgo (por encima de 1), a partir del cociente de 2 riesgos relativos protectores [Prieto L, Martínez-Frías ML, 2000]. En esta situa-

ción, el valor obtenido a partir de controles malformados no será el límite inferior del verdadero riesgo. Por ello, el uso separado de diferentes controles no sólo facilita el control de sesgos [Czeizel AE y cols., 2001 (a)], si no que además nos permite distinguir si un factor concreto es teratogénico o protector [Prieto L, Martínez-Frías ML, 2000]. No obstante, debemos recordar que, conceptualmente, los controles deberían ser representativos del nivel de exposición a estudio, en la población de la que proceden los casos; el cumplimiento o no de este criterio va a modificar la cuantificación del riesgo resultante.

En investigación epidemiológica es frecuente que se obtenga información sobre exposición a agentes ambientales, a partir del domicilio de residencia. Si asumimos como válido el domicilio en el momento del parto, las gestantes que se hayan desplazado después del primer trimestre de embarazo, periodo de alta susceptibilidad, podrán ser incorrectamente clasificadas. Este hecho podría tener trascendencia si el traslado de domicilio es más frecuente en algún grupo concreto de población (mujeres más jóvenes, de distinta formación académica o de distinta raza) [Schulman J y cols., 1993].

3. Sesgos de información

Mientras los sesgos de selección o clasificación, sólo pueden ser previstos y corregidos en la fase de diseño, otros errores pueden ser controlados en la fase de análisis. De estos sesgos de análisis, los principales son la confusión y la interacción.

Cuando el efecto estimado de la relación exposición - enfermedad está distorsionado por la presencia de algún factor extraño en el análisis de los datos, decimos que existe **confusión**. El estimador del efecto de interés está distorsionado por estar mezclado con el efecto producido por un factor extraño que llamamos factor (o variable) de confusión. La presencia de tal factor de confusión altera los resultados y puede producir un aumento o disminución del efecto, o incluso cambiar la dirección del mismo.

Para que un factor sea de confusión necesita cumplir unos requisitos: I) debe ser factor de riesgo independiente de la enfermedad tanto para los expuestos como para los no expuestos en la población, II) estar asociado al factor de exposición que estudiamos en la población de donde provienen los casos, y III) no ser una consecuencia de dicha exposición; es decir, no ser un paso intermedio en la cadena o secuencia de causalidad entre la exposición y la enfermedad [Schlesselman JJ, 1982].

Un sesgo de confusión puede corregirse previamente al inicio del estudio durante el diseño del mismo, empleando

técnicas de restricción, pero también puede corregirse en el análisis, mediante técnicas de ajuste, fundamentalmente el análisis estratificado y el análisis multivariante. Es preciso advertir que la utilización de criterios de apareamiento restrictivos, usando posibles factores de confusión, puede dar lugar a sesgos que dirigen la estimación del riesgo hacia el valor nulo, produciéndose un fenómeno de sobreapareamiento [Pelz J, 1996]. Este fenómeno es más probable con factores influenciados que con factores no influenciados (como edad y sexo); cuando están involucrados los primeros es preferible recurrir a técnicas de ajuste.

Un ejemplo de sesgo de confusión es el observado con la edad materna en el estudio de factores de riesgo de Síndrome de Down. La edad materna, factor de riesgo claramente identificado, se comporta como factor de confusión con otras variables relacionadas con ella como el tabaquismo materno. Una asociación inversa entre éste y la edad materna (a mayor edad menor consumo de tabaco) ha motivado que el tabaquismo pueda aparecer como factor de protección [Chen CL y cols., 1999], sino se realiza un ajuste en función de la edad de la madre. Hay que tener en cuenta que en ocasiones las técnicas de ajuste no llegan a controlar la influencia de los factores de confusión, esto podría explicar algunos hallazgos llamativos, como la asociación entre el uso de ampicilina en el segundo-tercer mes de gestación y la aparición de hendidura palatina congénita (por control insuficiente de enfermedades o medicamentos concomitantes) [Czeizel AE y cols., 2001 (b)]. Ante resultados no refrendados en otros estudios o sin una plausible explicación biológica, debemos sospechar que pueden ser fruto de error aleatorio o sistemático.

También podemos encontrar errores al analizar variables relacionadas con la consanguinidad. La consanguinidad incrementa la probabilidad de homocigosis de rasgos genéticos recesivos deletéreos y a su vez se asocia con numerosos factores demográficos, culturales, religiosos y geográficos, que pueden comportarse como factores de confusión.

La repercusión de los factores de confusión sobre la estimación del efecto de una determinada exposición va a depender de su prevalencia. En el estudio multinacional de Källén y cols. [Kallen B y cols., 1992], sobre el papel de las hormonas exógenas en el hipospadias, los distintos programas participantes mostraban grandes diferencias en la presencia de potenciales factores de riesgo, relacionados o no con la ingesta de hormonas sexuales (amenaza de aborto, abortos inducidos o espontáneos, antecedente de infertilidad, infecciones y tratamientos); estas diferencias eran en parte debidas a diferencias reales, y en parte a variaciones en la metodología de captación de casos e información (programa rutinario vs específico; entrevista en el momento del nacimiento vs diferida). Los países con mayor pres-

cripción de hormonas eran más proclives a encontrar otros factores relacionados con el hipospadias. A pesar de que el análisis conjunto mostró asociación estadísticamente significativa, los autores del trabajo no pudieron consensuar la interpretación de sus resultados [Kallen B y cols., 1992].

El otro sesgo de análisis que debemos controlar es el de modificación del efecto o **interacción**. Este sesgo ocurre cuando el efecto producido por una determinada variable se ve modificado en presencia de una tercera variable, produciéndose efectos de distinta intensidad, en la misma o distinta dirección. Este fenómeno debe ser distinguido del de confusión y también controlado en el análisis. Un ejemplo de interacción, en distinta dirección, puede verse en un estudio sobre el efecto de la toma de inhibidores de la dihidrofolato reductasa sobre defectos cardiovasculares congénitos, en el que el consumo de polivitamínicos (conteniendo ácido fólico) reducía el riesgo estimado para los inhibidores, hasta hacerlo no significativo [Hernandez-Diaz S y cols., 2000].

Considerando los potenciales errores que pueden ocurrir en estos estudios, es frecuente hallar trabajos publicados en los que a pesar de encontrar asociación estadísticamente significativa entre un factor de exposición y alguna malformación congénita, sus autores no defienden su validez, argumentando que probablemente son fruto de errores aleatorios o sistemáticos (sesgos de selección, recuerdo y confusión fundamentalmente) [Czeizel AE y cols., 1998; Czeizel AE y cols., 2001]. Son más fácilmente defendibles aquellos hallazgos con referencias concordantes en la literatura, biológicamente plausibles, estables ante diferentes tipos de controles y técnicas de ajuste, con clara relación temporal y gradiente biológico.

Conclusiones

Hemos revisado las características metodológicas de los estudios de casos y controles y valorado el grado de adecuación de las mismas al estudio de las malformaciones congénitas. A pesar de no ser metodológicamente los estudios más robustos, por criterios de factibilidad, son la forma más eficiente de identificar asociación entre factores de riesgo y malformaciones congénitas, y en ocasiones la única vía éticamente posible para hacerlo. Su contribución al conocimiento de las malformaciones congénitas ha sido de gran importancia.

También hemos visto que en estos estudios es habitual cometer errores en su diseño, ejecución o análisis. Estos errores pueden limitar la validez interna o externa de los resultados, por lo que es frecuente que muchos autores interpreten con grandes reservas hallazgos formalmente significativos, pero inesperados.

A partir del conocimiento de las principales limitaciones de estos estudios, podemos dictar algunas recomendaciones para reducir al máximo sus errores:

- Ante la escasa prevalencia de muchas malformaciones congénitas se requiere un esfuerzo de colaboración, que permita obtener muestras de casos suficientes, con las que reducir el error aleatorio y aumentar la potencia estadística de nuestros resultados. Esta colaboración precisa de apoyo institucional a escala nacional, para el desarrollo y sostenimiento de programas de vigilancia y estudio de las malformaciones congénitas, así como de iniciativas de cooperación a escala internacional.
- El estudio simultáneo de múltiples factores de riesgo y malformaciones congénitas diferentes, sin hipótesis de trabajo predeterminadas, puede requerir la asunción de un margen de error aleatorio más exigente.
- En el estudio de malformaciones congénitas con alto riesgo de pérdidas antenatales (por aborto espontáneo o inducido) debemos tratar de incluir, en la medida de lo posible, los casos identificados entre fetos y mortinatos, o al menos estimar su frecuencia, para evitar o controlar posibles sesgos de selección.
- Los criterios de inclusión de controles han de considerar que el nivel de exposición de los mismos sea representativo del de la población origen de los casos. Si incluimos pseudocontroles malformados en el grupo control, éstos no deberían estar relacionados con el factor de exposición a estudio.
- El estudio de la agregación familiar o riesgo de recurrencia de las malformaciones requiere la construcción de estudios de cohortes retrospectivos, a partir de los familiares de casos y controles.
- La metodología empleada en la recopilación de antecedentes de riesgo debería ser objetiva (idealmente enmascarada), lo más cercana posible al diagnóstico, realizada con procedimientos estandarizados y precisos y por personal adecuadamente preparado. La utilización de información complementaria recogida antes del diagnóstico, en registros médicos o estudios prospectivos, debe ser valorada, sopesando la posible falta de datos con su menor susceptibilidad a los sesgos.
- Cuando se sospeche que los antecedentes de riesgo puedan ser declarados de forma diferente en casos y controles, resulta útil contrastar los resultados con los obtenidos con grupos control alternativos. Resultados discordantes deben ser interpretados sobre la base de los conocimientos previos y su plausibilidad biológica. Resulta arriesgado estimar a priori la dirección de los sesgos de recuerdo o declaración, o introducir correcciones cuantitativas en las medidas de riesgo resultantes.
- Los factores de riesgo cuyo efecto esté relacionado con el momento de la exposición, deben ser situados correctamente en el tiempo, constituyendo el análisis de la exposición en periodos diferentes, una buena forma de contrastar su efecto.
- A la hora de caracterizar la asociación entre una determinada exposición y una malformación congénita, es preciso controlar el impacto de otros factores, relacionados con exposición y efecto, que pudieran producir confusión o interacción. El sobreapareamiento en la selección de controles, con variables influenciadas, ha de ser evitado, pudiendo en estos casos recurrirse a técnicas de ajuste.
- Cualquier atribución causal sugerida en los resultados de estudios de casos y controles, aún siendo metodológicamente válidos, debería ser concordante con los conocimientos previos y tener fundamento biológico; habitualmente habrá de requerir su confirmación con otros estudios. La consideración de estas recomendaciones pueden permitirnos aprovechar esta eficiente herramienta epidemiológica en el estudio de las malformaciones congénitas, para aportar luz a las múltiples lagunas existentes en el conocimiento de sus causas, iluminando las sombras de sus limitaciones metodológicas.

Referencias

- Bai Y, Sherman S, Khoury MJ, Flanders WD (2000): Bias associated with study protocols in epidemiologic studies of disease familial aggregation. *Am J Epidemiol* 151(9):927-937.
- Chen CL, Gilbert TJ, Daling JR (1999): Maternal smoking and Down syndrome: the confounding effect of maternal age. *Am J Epidemiol* 149:442-446.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J (2001,a): Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 184(6):1289-1296.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J (2001,b): A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 185(1):140-147.
- Czeizel AE, Rockenbauer M. A (1998): population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 105(3):322-327.
- Delgado Rodriguez M, Jimenez Jimenez C, Lardelli Claret P, Lopez-Moratalla M, Galvez R (1993): Possible recall bias in a case-control study of congenital hip dysplasia. *Gac Sanit* 7(39):274-281.
- Feldman Y, Koren G, Mattice K, Shear H, Pellegrini E, MacLeod SM (1989): Determinants of recall and recall bias in studying drug and chemical exposure in pregnancy. *Teratology* 40(1):37-45.
- Flanders WD, Drews CD, Kosinski AS (1995): Methodology to correct for differential misclassification. *Epidemiology* 6(2):152-156.
- Fraser FC, Warburton D (1964): No association of emotional stress or vitamin supplement during pregnancy to cleft lip or palate in man. *Plast Reconstr Surg* 33: 295-299.

- Fraser FC (2000): Recall bias in case control studies of malformed infants. *Teratology* 62(6):371.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA (2000): Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 343(22):1608-1614.
- Hewson D, Bennett A (1987): Childbirth research data: medical records or women's reports? *Am J Epidemiol* 125:484-491.
- Hook EB, Cross PK (1985): Cigarette smoking and Down syndrome. *Am J Hum Genet* 37:1216-1224.
- Hook EB (2000): What kind of controls to use in case control studies of malformed infants: recall bias versus 'teratogen nonspecificity' bias. *Teratology* 61(5):325-326.
- Hook EB (1993, a): Normal or affected controls in case-control studies of congenital malformations and other birth defects: reporting bias issues. *Epidemiology* 4(2):182-184.
- Hook EB (1993, b): Estimation and the nature of controls in birth defect studies. *Epidemiology* 4(6):558-559.
- Hook EB, Regal RR (1993): Relation of the crude relative risk of a disorder to relative risks in strata of a 'susceptible' variable. *Epidemiology* 4(6):524-529.
- Kallen B, Castilla EE, Robert E, Lancaster PA, Kringelbach M, Mutchnick O, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P (1992): An international case-control study on hypospadias. The problem with variability and the beauty of diversity. *Eur J Epidemiol* 8(2):256-263.
- Lenz W (1961): Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1:45.
- Lieff S, Olshan AF, Werler M, Savitz DA, Mitchell AA (1999): Selection bias and the use of controls with malformations in case-control studies of birth defects. *Epidemiology* 10(3):238-241.
- Martínez-Frías ML (1993): Interviewer bias and maternal bias. *Teratology* 47(6):531-532.
- McBride WG (1961): Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1:1358.
- Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, Walden ME, Depp OR, Hoffman HJ (1989): The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural tube defects. National Institute of Child Health and Human Development Neural Tube Defects Study Group. *N Engl J Med* 321:430-435.
- Olsen J, Czeizel A, Sorensen HT, Nielsen GL, de Jong van den Berg LT, Irgens LM, Olesen C, Pedersen L, Larsen H, Lie RT, de Vries CS, Bergman U (2002): How do we best detect toxic effects of drugs taken during pregnancy?. A EuroMap paper. *Drug Saf* 25(1):21-32.
- Pelz J (1996): Natural family planning and Down syndrome— matching and confounding in a case control study. *Am J Med Genet* 66(3):363-364.
- Prieto L, Martínez-Frías ML (1999): Case-control studies using only malformed infants: are we interpreting the results correctly? *Teratology* 60:1-2.
- Prieto L, Martínez-Frías ML (2000): Response to "What kind of controls to use in case control studies of malformed infants: recall bias versus 'teratogen nonspecificity' bias". *Teratology* 62(6):372-373.
- Ray JG, Vermeulen MJ, Meier C, Wyatt PR (2004): Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes. *Qjm* 97(10):651-653.
- Rockenbauer M, Olsen J, Czeizel AE, Pedersen L, Sorensen HT, EuroMAP Group (2001): Recall bias in a case-control surveillance system on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology* 12:461-466.
- Sánchez-Cascos A (1978): The recurrence risk in congenital heart disease. *Eur J Cardiol* 7:197-210.
- Schlesselman JJ (1982): Case-control studies: design, conduct, analysis. New York: Oxford University Press.
- Schulman J, Selvin S, Shaw GM, Malcoe LH (1993): Exposure misclassification due to residential mobility during pregnancy in epidemiologic investigations of congenital malformations. *Arch Environ Health* 48(2):114-119.
- Swan SH, Shaw GM, Schulman J (1992): Reporting and selection bias in case-control studies of congenital malformations. *Epidemiology* 3(4):356-363.
- Torfs CP, Christianson RE (2000): Effect of maternal smoking and coffee consumption on the risk of having a recognized Down syndrome pregnancy. *Am J Epidemiol* 152:1185-1191.
- Werler MM, Pober BR, Nelson K, Holmes LB (1989): Reporting accuracy among mother of malformed and nonmalformed infants. *Am J Epidemiol* 129:415-421.

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

ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA: VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA EN EL ÚLTIMO CUARTO DE SIGLO (1980-2004)

E. Bermejo¹, L. Cuevas¹, J. Mendioroz¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

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

² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Summary

Title: Congenital anomalies in Spain: Surveillance during the last quarter-century (1980-2004).

The main results of the annual surveillance of congenital anomalies performed in the ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Anomalies) are presented here. The analysed data correspond to the last 25 years (1980-2004). A total of 2,045,751 newborn infants were surveyed, for an overall coverage of 23.39% of births in Spain. Among those infants, 32,883 were registered because of the presence of congenital defects detected during the first three days of life, for a prevalence of 1.61%. A statistically significant decrease of the global prevalence has been observed after the passing of the law permitting terminations of pregnancy (TOP) following prenatal detection of malformations. According to the ECEMC's data, that decrease can be attributable to the impact of TOP on the neonatal frequency, as there is an increasing number of defects that can be prenatally detected. The global decrease is also observed in most of the 17 Spanish Autonomic Regions, and is statistically significant in 11 of them. After studying the secular trend for some selected anomalies, either globally or by Autonomic Regions, the decrease is the rule. However, given the difficulties to routinely gather data on TOP, the epidemiological and etiological analyses including them are still almost unfeasible. Another circumstance that has to be taken into consideration in any investigation on congenital defects in our country, is the increasing number of immigrant people having infants in Spain, as it has been observed in the ECEMC's data. Finally, the versatility of the ECEMC registry to adapt itself to changes in the surveyed population and in knowledge, is highlighted, as well as the accomplishment, in the ECEMC, of the objectives summarized by the NBDPN (National Birth Defects Prevention Network), from the USA, in their guidelines for conducting birth defects surveillance, edited in 2004.

Introducción

Como en el caso de cualquier otro problema de salud pública, el valor de los programas específicos destinados a la vigilancia de la frecuencia de los defectos congénitos, reside en la utilidad de los datos registrados para mejorar dicha salud pública. Ello depende en gran medida de los objetivos que tenga planteados cada uno de tales sistemas de vigilancia. El ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) surgió con el objetivo general, compartido por algunos de los registros existentes en todo el mundo, de identificar las causas por las que se altera el desarrollo prenatal, para poder llegar a prevenir dichas alteraciones y lograr que los niños nazcan sanos. Al igual que otros programas del resto del mundo, el ECEMC se planteó como actividad prioritaria la vigilancia de las frecuencias. Sin embargo, a diferencia de la mayoría de ellos, complementó ésta con los estudios clínicos y analíticos. Así, en lugar de contabilizar simplemente los defectos congénitos independientemente de su presentación en cada niño, desde los inicios del programa se viene llevando a cabo la investigación sobre aspectos clínicos (patogénicos, dismorfogénicos

y etiológicos). Además, se registran niños sanos (controles) que sirven como grupo de comparación. Tanto para los casos como para los controles, se recogen en el ECEMC hasta 300 datos por cada niño. De este modo, al identificar alguna alarma en la evolución de las frecuencias de cualquiera de las formas de presentación clínica de los defectos, en este programa de investigación es posible tratar de relacionarla con eventuales variaciones en las variables y factores sobre los que se recoge información. Sin embargo, aparte del objetivo general inicialmente planteado, el progreso constante que se ha producido en el área de estudio de los defectos congénitos, ha dado lugar al establecimiento de objetivos emergentes en el ECEMC, con importantes implicaciones translacionales. En el momento actual, aparte de cuantificar la magnitud del problema, vigilar los cambios en la ocurrencia e indagar sus causas, el programa de investigación de los defectos congénitos del ECEMC está capacitado para otras muchas acciones. Entre ellas destaca la de informar acerca de los riesgos basales de las distintas malformaciones (que sólo existen en los datos del ECEMC), así como identificar grupos o poblaciones con mayor riesgo. Además, sus datos son útiles también para contribuir

a la evaluación y elaboración de estrategias y planes de prevención, y para la planificación de los recursos sanitarios y sociales. En este capítulo se muestran precisamente, los principales resultados de una de las actividades de base llevadas a cabo en el ECEMC: la vigilancia epidemiológica anual de los defectos congénitos en España, que este año abarca ya un período de 25 años.

Material y Métodos

1. Material

El material analizado a lo largo de este capítulo, procede de la base de datos del registro del ECEMC. A continuación se explica brevemente el funcionamiento de este Programa, con el fin de detallar el tipo de datos que se recogen, su procedencia, y la metodología empleada para su obtención y procesamiento, para así facilitar la comprensión de los resultados que se irán mostrando.

El ECEMC fue organizado en 1976 como un programa de investigación clínica y epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos. Para ello, se estructuró como un sistema permanente de registro de niños recién nacidos, que tiene *base hospitalaria* y es de *tipo caso-control*. La metodología del Programa está descrita en el "Manual Operacional del ECEMC" [Martínez-Frías, 2003], que recoge la normativa común que rige todo su funcionamiento y cuyo cumplimiento es condición *sine qua non* para poder integrarse en el ECEMC. Se define como *caso* a todo recién nacido en cualquiera de los hospitales participantes, que presente algún defecto mayor o menor detectable durante los tres primeros días de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración de los neonatos. Para cada *caso*, se selecciona un *control*, definido como el siguiente nacimiento del mismo sexo que el caso, que ocurre en el mismo hospital, siempre que no presente defectos congénitos. Para los casos se especifican pormenorizadamente todos los hallazgos clínicos y procedentes de los estudios complementarios realizados. En los protocolos del ECEMC se recogen, como ya se ha indicado, más de 300 datos por cada niño, sea caso o control, abarcando información sobre la historia obstétrica y familiar, datos demográficos, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades y tratamientos crónicos paternos, exposición prenatal a medicamentos y otros productos químicos, a factores físicos, exposiciones ocupacionales, y otros datos relativos al embarazo. Por otra parte, se recoge el cómputo de nacimientos ocurridos cada mes (que es la unidad temporal del registro) en cada hospital parti-

cipante. Ese total de nacimientos, sumado al de los otros hospitales incluidos en el Programa, constituye el denominador para efectuar el cálculo de las frecuencias de defectos congénitos. Hasta la fecha, se han controlado más de dos millones cien mil nacimientos, procedentes de 141 hospitales ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra. Se ha recogido información de más de 35.000 niños con defectos congénitos, y un número similar de recién nacidos sin anomalías, seleccionados como controles. En la Sección IX de este Boletín se incluye una relación de todos los centros que participan o han participado en el ECEMC. En la actualidad, más de 380 médicos, que figuran en la Sección VIII de este Boletín, colaboran desde alguno de dichos hospitales e integran el **Grupo Periférico del ECEMC**. Este grupo es el encargado de la detección de los casos y la selección de los controles, así como de la recogida de los datos de unos y otros, y de su envío mensual al **Grupo Coordinador del ECEMC**. Este último es un equipo multidisciplinar integrado por médicos, biólogos y especialistas en Estadística e Informática; es el encargado del procesamiento de la información recibida desde el Grupo Periférico, así como de la realización del estudio citogenético de alta resolución y citogenético-molecular de los casos, y de completar el diagnóstico junto con el Grupo Periférico. De esta forma, en la investigación sobre los defectos congénitos que se lleva a cabo en el ECEMC, se cubren las áreas de Epidemiología, Dismorfología, Genética clínica, Citogenética, Teratología, Pediatría y Obstetricia, gracias a la colaboración entre el Grupo Periférico y el Grupo Coordinador, constituyendo y funcionando desde sus inicios, en el año 1976, como una *red temática y multidisciplinaria de investigación sobre los defectos congénitos*. Dicha red es de probada eficacia, a juzgar por los continuos resultados de la colaboración, incluidos en múltiples publicaciones en revistas especializadas (en la Sección VII de este Boletín se incluye una relación de las publicaciones de los últimos años).

a) Población estudiada

En Abril de 1976 se inició la recogida de datos sobre los recién nacidos vivos (RNV), y en Enero de 1980 se comenzaron a recoger además los datos sobre los recién nacidos muertos (RNM). Por tanto, si lo que se quiere es estudiar la frecuencia en RNV, se pueden utilizar los datos registrados desde 1976, pero si lo que se pretende es ofrecer cifras referidas al total de recién nacidos (sean éstos nacidos vivos, o muertos prenatalmente), es obligado limitar los datos a los recogidos a partir de Enero de 1980. En la Tabla 1 se ha detallado la población de recién nacidos controlados en cada período de tiempo, así como el número de niños con defectos congénitos registrados en cada uno de dichos perio-

dos y el porcentaje que representan con respecto a los nacimientos controlados. Con el fin de ofrecer cifras referidas al **total de recién nacidos**, en el presente capítulo, referido a los resultados del año 2004, se ha considerado el período comprendido entre Enero de 1980 y Diciembre de 2004, en el que el total de nacimientos controlados (RNV+RNM) ascendió a 2.045.751, entre los que 32.883 (1,61%) presentaron defectos congénitos detectados durante los tres primeros días de vida. Es importante desglosar los datos, como así se ha hecho en el presente análisis, en tres períodos: el período previo a 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 (período 1980-85), el período posterior a dicha aprobación (1986-2003), y el año 2004.

b) Cobertura del registro del ECEMC

Con el fin de ofrecer una idea acerca de la representatividad de los datos analizados, en la Tabla 2 se incluye la cobertura global del registro, y se detallan sus respectivas coberturas en cada una de las CC.AA. Se ha expresado la cobertura mediante el porcentaje que representan los nacimientos controlados en cada Comunidad (o en toda España), con respecto al número total de nacimientos contabilizados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el área correspondiente. Se han considerado para ello los nacimientos contabilizados en el año 2003, que es el último año sobre el cual existen datos publicados por el INE en el momento de elaborar este Boletín [Instituto Nacional de Estadística, 2005]. Como se puede apreciar en la Tabla 2, de los 439.863 nacimientos ocurridos en España en 2003, el ECEMC controló 102.901, de donde se deduce que la cobertura total del registro del ECEMC en el año 2003 fue del 23,39% de los nacimientos nacionales.

Por lo que se refiere a la cobertura del ECEMC en las distintas Comunidades Autónomas (CC.AA.), en todas ellas

fue superior al 11%, salvo en las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla, que hasta el momento no se han incorporado a este Programa. La cobertura más amplia se observa en la Región de Murcia, con el 84,21% de los nacimientos, Cantabria (68,91%) y Castilla-La Mancha (con una cobertura del 62,81%). Merece ser destacado el hecho de que aunque en ciertas Comunidades, como la Región de Murcia o Cantabria, todos los hospitales de la red sanitaria pública participan en el Programa, algunos años la cobertura no es del 100% porque, a veces, por motivos diversos, no pueden enviar datos durante algún mes, por lo que se registran menos nacimientos.

2. Métodos

Se han efectuado dos tipos de análisis: el estudio de la *distribución temporal* de la prevalencia de los distintos defectos congénitos al nacimiento, y el estudio de la *distribución geográfica* (por CC.AA.) de dicha prevalencia.

Para el **estudio de la distribución temporal** se realizó un *análisis de regresión lineal* (test de la chi-cuadrado con un grado de libertad). Dicho análisis permite concluir, por una parte, si es creciente o decreciente la tendencia de la recta a la cual se ajusta la distribución de la frecuencia a lo largo de los períodos de tiempo considerados y, en segundo lugar, si esa tendencia es significativa. Para averiguar la magnitud de la tendencia, sea creciente o decreciente, hay que tener en cuenta el valor absoluto de **b**, que nos indica la intensidad (o impacto) de la disminución o del incremento de la frecuencia. En cuanto al signo de **b**, si es positivo, la tendencia es de incremento y, si es negativo, la tendencia es de descenso. En cuanto a los períodos de tiempo considerados, cuando ha sido preciso agrupar los datos, se ha hecho en tres períodos, que ya se anticiparon al comentar la Tabla 1. Los períodos son:

TABLA 1

POBLACIÓN ESTUDIADA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE TIEMPO

	Malformados		Total RN
	Nº.	%	
Total recién nacidos vivos	34.623	1,59	2.177.110
Período: Abril 1976-diciembre 1979	2.357	1,64	143.979
Período: 1980-2004	32.266	1,59	2.033.131
Total recién nacidos muertos			
Período: 1980-2004	617	4,89	12.620
Total recién nacidos vivos+mueartos	32.883	1,61	2.045.751
Período: 1980-1985	8.488	2,22	382.390
Período: 1986-2003	23.158	1,49	1.559.352
Período: 2004	1.237	1,19	104.009

- a) Período 1980-1985: es el *período de referencia* o *período base* y, la frecuencia registrada durante el mismo es, por tanto, la *frecuencia base* o *frecuencia basal de los defectos congénitos en nuestra población*. Ello es debido a que hasta 1985 no era posible interrumpir legalmente el embarazo. Sin embargo, en Julio de 1985 se aprobó la Ley Orgánica 9/1985 (BOE 12 de Julio) que regulaba la posibilidad de interrumpir la gestación en determinados supuestos, entre los que se encuentra la existencia de anomalías en el feto. Por consiguiente, la frecuencia registrada hasta entonces no estaba modificada por las interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs) y, además, las frecuencias fueron constantes a lo largo de esos años. Por tanto, se puede considerar como frecuencia basal.
- b) Período 1986-2003: la frecuencia registrada con posterioridad al año 1985 ha estado (y está) influida por la realización de IVEs en una cierta proporción de gestaciones en las que el feto está afectado. Precisamente, de la comparación de la frecuencia registrada en este período con la registrada en el período base, se puede inferir la magnitud del impacto de

las IVEs sobre la frecuencia neonatal de los defectos congénitos.

- c) Año 2004: es el nuevo período que se estudia en este Boletín.

Cuando lo que se analiza es la distribución secular de la frecuencia *por años*, se han considerado los datos del período 1980-1985 en un solo grupo ya que, como se acaba de indicar, las frecuencias fueron estables a lo largo del mismo. Por tanto, se incluyen como primer punto en la distribución, para comparar la evolución posterior de la frecuencia.

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

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

TABLA 2
COBERTURA DEL REGISTRO DE NACIMIENTOS DEL ECEMC
(Según datos del INE para 2003)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	NACIMIENTOS EN EL ECEMC Año 2003	NACIMIENTOS EN ESPAÑA Año 2003	COBERTURA ECEMC EN 2003 (%)
Andalucía	9.846	86.015	11,45
Aragón	1.635	11.034	14,82
Principado de Asturias	1.545	7.186	21,50
Islas Baleares ^(a)	1.733	10.591	16,36 ^(a)
Canarias ^(b)	2.516	19.050	13,21 ^(b)
Cantabria	3.296	4.783	68,91
Castilla-La Mancha	10.888	17.336	62,81
Castilla y León	7.020	18.590	37,76
Cataluña	8.697	73.084	11,90
Comunidad Valenciana	9.240	47.257	19,55
Extremadura	5.479	9.929	55,18
Galicia	5.605	20.435	27,43
La Rioja	515	2.833	18,18
Comunidad de Madrid	13.303	67.259	19,78
Región de Murcia	13.824	16.416	84,21
Com. Foral de Navarra	3.690	6.190	59,61
País Vasco	4.069	19.421	20,95
Ceuta y Melilla	0	2.454	0
TOTAL	102.901	439.863	23,39

(a) Los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Mahón y Manacor, en el periodo considerado.

(b) En el año 2003, los datos de las Islas Canarias proceden sólo de Tenerife.

Resultados y Discusión de los mismos

1. Prevalencia Global de Defectos Congénitos

Como se puede apreciar en la Tabla 1, la prevalencia de recién nacidos con defectos congénitos registrada en 2004, que es el año analizado, asciende al 1,19%, cifra que es levemente superior al 1,08% que se registró en el año 2003, aunque la diferencia entre ambas no es estadísticamente significativa. Este hecho podría estar relacionado con el incremento de población inmigrante de diferentes etnias. Este grupo de población, además de tener condiciones sanitarias a veces muy precarias, presenta frecuencias basales de defectos congénitos diferentes a las de la población autóctona española, como se observó en un trabajo previo [Martínez-Frías, 1998]. Además, aún no se ha incorporado plenamente al sistema sanitario público español, por lo que no han tenido acceso al diagnóstico prenatal.

La cifra de prevalencia de recién nacidos con defectos congénitos no ha sido constante a lo largo del tiempo en nuestro país, tal como se puede observar también en la Tabla 1, sino que ha venido disminuyendo progresivamente desde el 2,22% registrado en el período basal (1980-1985), hasta la cifra actual situada en el 1,19%, pasando por el 1,49% registrado entre 1986 y 2003. Ese descenso se puede considerar debido, fundamentalmente, al impacto del diagnóstico prenatal de alteraciones y la subsiguiente IVE en cierta proporción de gestaciones. No obstante, además del impacto de las IVEs, es posible que también esté empujando a contribuir a ese descenso de la frecuencia de recién nacidos con anomalías, la puesta en práctica de las pocas medidas preventivas que hoy día se conocen en relación con los defectos congénitos (principalmente, el abandono o reducción de hábitos tóxicos como el tabaquismo o la ingestión de bebidas alcohólicas, la alimentación equilibrada, la planificación de la gestación, la suplementación periconcepcional con ácido fólico y el control médico del embarazo). Sin embargo, hay que señalar que en la experiencia diaria del ECEMC se comprueba que sólo una parte, aún pequeña, de la población de mujeres y parejas en edad fértil están aplicando estas medidas preventivas. Por tanto, es preciso seguir difundiendo, mediante campañas, todas las medidas de prevención conocidas, para que lleguen a toda la población, incluso a los niños (por lo que ello implica para el futuro).

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

El análisis de las frecuencias por Comunidades Autónomas y por hospitales es posible porque, al ser el registro del ECEMC de base hospitalaria, se dispone tanto del numerador (número de casos detectados) como del denominador (total de nacimientos ocurridos en cada hospital) para el cálculo de la frecuencia de defectos congénitos en cada hospital. Además, dado que en España prácticamente el 100% de los partos son hospitalarios, al sumar los datos de los distintos hospitales (por provincias, por Comunidades Autónomas, o según otros criterios si fuera preciso), se obtiene la frecuencia de defectos congénitos en cada área considerada. Por otra parte, el hecho de haber recopilado los datos con una metodología uniforme, implica que son totalmente comparables los registrados en las distintas Comunidades u hospitales. No obstante, hay algunos hechos que pueden afectar de forma desigual a la frecuencia registrada en cada hospital, que se comentan seguidamente.

Aspectos que afectan a las frecuencias observadas en los distintos hospitales:

a) Posibilidades diagnósticas: dependen de los medios disponibles en cada hospital, que pueden variar mucho de unos a otros.

b) Derivación de embarazos de riesgo a hospitales de referencia: el hecho de que no todos los nacimientos tengan lugar en su hospital de zona, sino que algunos considerados como de alto riesgo sean derivados a hospitales de referencia, en los que se puede proporcionar una asistencia más adecuada al recién nacido y/o a la madre, puede tener consecuencias distintas dependiendo de la situación de que se trate:

- Si dentro de una Comunidad Autónoma colaboran con el ECEMC tanto el hospital (u hospitales) de referencia como los hospitales que derivan partos al mismo, cuando se analizan los datos de cada hospital, las frecuencias van a estar sesgadas al alza en los hospitales de referencia, y a la baja en el resto. Sin embargo, al analizar globalmente los datos de toda la Comunidad, la frecuencia no estará alterada.
- Si dentro de una Autonomía está colaborando en el ECEMC el hospital de referencia, pero no todos los hospitales que están refiriendo partos al primero, el resultado será una frecuencia global de defectos congénitos relativamente elevada en dicha circunscripción autonómica.
- Si en una Comunidad Autónoma no está colaborando el hospital de referencia, pero sí participan en el

ECEMC los hospitales que refieren partos al primero, al analizar los datos de toda la Comunidad, la frecuencia de niños con defectos congénitos será relativamente baja.

Para tratar de solucionar estos problemas y corregir los sesgos que producen, se viene registrando, desde hace ya más de 10 años, información sobre si el parto fue referido o no desde otro hospital y el hospital concreto desde el que fue referido.

c) IVEs realizadas tras la detección prenatal de anomalías:

la realización de IVEs depende en gran medida de las posibilidades diagnósticas disponibles en cada hospital, ya que cuanto mayores sean éstas, mayor será el número de gestaciones en las que, estando afectado el feto, se puedan detectar las anomalías que presenta. Por otra parte, hay hospitales en los que no se realizan IVEs, sino que son derivadas a otros hospitales de la misma o distinta Comunidad Autónoma, y este hecho da lugar a diferencias entre las frecuencias en los distintos hospitales. Esas diferencias en las cifras podrían corregirse si las IVEs fueran correctamente registradas pero, salvo alguna contada excepción, nadie lo está haciendo en nuestro país, al menos de la forma que sería deseable. No obstante, ni siquiera en el supuesto de que se pudieran registrar todas las IVEs estaría resuelto el problema que plantean a la hora de llevar a cabo la vigilancia epidemiológica de las frecuencias. Generalmente, en la mayoría de los registros se intenta solventar sumando los datos de las IVEs a los de los recién nacidos, y es posible citar a modo de ejemplo los dos "registros de registros" más conocidos, el europeo [EUROCAT, 2002; <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/tables.html>], y el que engloba países de todo el mundo [ICBDMS, 2003; 2004], siendo el ECEMC uno de los registros participantes en ambos programas. De esta forma, se está aplicando una "corrección" a la frecuencia registrada en recién nacidos. Sin embargo, se trata de un procedimiento incorrecto, tal como se indicó en un trabajo publicado que fue realizado en nuestro grupo [Martínez-Frías y cols., 2000]. En dicho trabajo se demostró que el citado procedimiento da lugar a una sobrevaloración de la frecuencia real que se observaría al nacimiento si no se realizaran IVEs. Ello es debido a que una cierta proporción de las gestaciones interrumpidas habría finalizado en abortos espontáneos si hubieran seguido su curso natural, y esa proporción es relativamente elevada precisamente cuando el feto presenta alteraciones, y más aún cuanto más precoz sea la interrupción. No obstante, aunque se trate de un procedimiento incorrecto, por el momento tampoco hay alternativas mejores, por lo que, aunque sobrevalorando los riesgos, se sigue utilizando. En el período estudiado se han registrado en

el ECEMC un total de 1.120 IVEs, procedentes de 38 hospitales ubicados en 15 Comunidades Autónomas y el Principado de Andorra. Evidentemente, se han realizado muchas más IVEs pero, al ser muy difícil conseguir información sobre las mismas, el resultado es que son relativamente pocos los hospitales participantes en este programa que aportan información sobre las IVEs realizadas. Según los datos elaborados por la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo (http://www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/profesional_prevenccion.htm), en el año 2003 (que es el más reciente sobre el que figuran estos datos en la web del Ministerio), el 2,83% del total de 79.788 IVEs realizadas, es decir, 2.258 IVEs estaban motivadas por riesgo fetal, aunque la citada fuente no menciona cuántas de ellas fueron debidas a la presencia de malformaciones detectadas en el feto, y cuántas por exposición de riesgo sin que hubiera evidencia alguna de defectos fetales. Si se considera que en el mismo período (año 2003) el ECEMC registró 178 IVEs por defectos congénitos, esta cifra representa el 7,88% del total de IVEs practicadas por riesgo fetal. El hecho de no ser registradas todas, en parte, es debido a que no existe una conciencia generalizada acerca de la importancia de realizar una valoración integral de cada IVE (incluyendo estudios complementarios, radiológicos y de imagen en general, necropsia, y estudio citogenético). Con el fin de dar un adecuado asesoramiento a los padres en relación con el riesgo de recurrencia y, yendo un paso más allá, recogiendo los datos sobre exposiciones para efectuar estudios epidemiológicos sobre las causas. Como consecuencia de ello, al margen de dificultar la vigilancia de las frecuencias, se complica la investigación de las causas por las que se altera el desarrollo prenatal, particularmente la identificación de teratógenos. Supongamos, por ejemplo, que un determinado teratógeno de gran potencia, da lugar a defectos graves fácilmente detectables por ecografía. Ello dará lugar a una elevada proporción de IVEs entre los expuestos y, como contrapartida, nacerá una mayor proporción de niños sanos expuestos prenatalmente a dicho teratógeno. Esto conduciría, si se hiciera un estudio caso-control, a la conclusión de que la exposición prenatal a ese factor previene las alteraciones del desarrollo, cuando en realidad se trata de un potente teratógeno.

Tras considerar los problemas que se acaban de comentar, en la Tabla 3 se muestra la *prevalencia de recién nacidos con defectos congénitos, por Comunidades Autónomas y por hospitales, en tres períodos de tiempo* (descritos en "Material y Métodos"). Para ello, se han tenido en cuenta tanto las IVEs como los partos referidos de unos a otros hospitales. La Tabla 3 está dividida en dos partes: en la parte

TABLA 3

**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2003 y 2004**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2003			2004			80-85	86-2003	2004
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%				
1:	-	-	-	7201	79	1,10	-	-	-	-	1,01	-
6:	12444	257	2,07	33026	325	0,98	-	-	-	2,07	0,98	-
36:	-	-	-	11966	90	0,75	1065	8	0,75	-	0,77	0,75
44:	-	-	-	-	-	-	2189	48	2,19	-	-	2,10
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	21439	399	1,86	1132	10	0,88*	3,17	1,89	0,88*
68:	-	-	-	31016	406	1,31	1545	17	1,10	-	1,31	1,04
70:	-	-	-	1520	21	1,38	-	-	-	-	1,38	-
76:	-	-	-	2974	65	2,19	-	-	-	-	2,19	-
79:	-	-	-	18263	201	1,10	1399	6	0,43	-	1,10	0,43
94:	-	-	-	21731	139	0,64	2123	8	0,38	-	0,64	0,38
109:	-	-	-	12031	111	0,92	1463	11	0,75	-	0,91	0,75
128:	-	-	-	2224	11	0,49	-	-	-	-	0,49	-
137:	-	-	-	1275	12	0,94	1258	7	0,56	-	3,51	2,19
140:	-	-	-	-	-	-	18	1	5,56	-	-	5,56
ANDALUCÍA	39681	620	1,56	172296	1925	1,12	12192	116	0,95*	1,56	1,14	1,10*
74:	-	-	-	8794	132	1,50	625	4	0,64	-	1,50	0,48
90:	-	-	-	6585	32	0,49	641	2	0,31	-	0,50	0,31
91:	-	-	-	6663	115	1,73	593	5	0,84	-	1,71	0,84
121:	-	-	-	342	4	1,17	-	-	-	-	1,17	-
ARAGÓN	-	-	-	22384	283	1,26	1859	11	0,59	-	1,26	0,54
17:	-	-	-	4495	68	1,51	309	0	0,00	-	1,78	0,00
52:	2182	41	1,88	1542	29	1,88	-	-	-	1,88	1,88	-
53:	-	-	-	13149	184	1,40	991	13	1,31	-	1,40	1,31
55:	2964	73	2,46	9913	171	1,73	337	16	4,75	2,46	1,91	4,75
86:	-	-	-	3013	74	2,46	159	4	2,52	-	2,88	3,73
PRINCIPADO DE ASTURIAS	5146	114	2,22	32112	526	1,64	1796	33	1,84*	2,22	1,78	1,95
16:	2235	61	2,73	9287	205	2,21	599	10	1,67	2,73	2,21	1,67
130:	-	-	-	2705	46	1,70	1152	15	1,30	-	1,77	1,47
ISLAS BALEARES (b)	2235	61	2,73	11992	251	2,09	1751	25	1,43*	2,73	2,11	1,54*
27:	-	-	-	35771	458	1,28	3664	34	0,93	-	1,53	1,49
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	52401	723	1,38	3664	34	0,93*	6,36	1,57	1,49*
28:	-	-	-	41449	775	1,87	2467	31	1,26	-	2,16	1,26
126:	-	-	-	1696	40	2,36	483	6	1,24	-	2,36	1,24
CANTABRIA	-	-	-	43145	815	1,89	2950	37	1,25	-	2,17	1,25

(a): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen lves 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.

TABLA 3 (Continuación)

PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2003 y 2004

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2003			2004			80-85	86-2003	2004
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
		Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%			
2:	8032	76	0,95	20371	156	0,77	1092	4	0,37*	0,95	0,77	0,37*
3:	7637	207	2,71	21219	323	1,52	1615	25	1,55*	2,71	1,53	1,55*
13:	21430	417	1,95	51862	969	1,87	3277	67	2,04	1,95	1,86	2,04
18:	5885	102	1,73	9924	122	1,23	564	1	0,18*	1,73	1,24	0,18*
19:	290	4	1,38	3015	50	1,66	264	6	2,27	1,38	1,66	2,27
20:	5306	398	7,50	13516	496	3,67	644	12	1,86*	7,50	3,68	1,86*
21:	4521	130	2,88	27204	420	1,54	-	-	-	2,88	1,54	-
85:	-	-	-	45956	718	1,56	2985	15	0,50	-	1,55	0,50
97:	-	-	-	4941	47	0,95	179	1	0,56	-	0,97	0,56
CASTILLA- LA MANCHA	53101	1334	2,51	198008	3301	1,67	10620	131	1,23*	2,51	1,67	1,23*
9:	8446	115	1,36	18667	176	0,94	1064	5	0,47*	1,36	0,92	0,56*
14:	9720	82	0,84	19677	209	1,06	978	13	1,33**	0,84	1,06	1,33**
38:	12794	268	2,09	33466	589	1,76	2111	33	1,56*	2,09	1,72	1,56*
40:	6839	59	0,86	-	-	-	-	-	-	0,86	-	-
51:	12610	493	3,91	32279	1277	3,96	1853	38	2,05	3,91	4,00	2,26
64:	-	-	-	4021	60	1,49	-	-	-	-	1,49	-
73:	-	-	-	6343	86	1,36	353	3	0,85	-	1,37	0,85
84:	-	-	-	17207	252	1,46	1296	20	1,54	-	1,46	1,39
CASTILLA Y LEON	50409	1017	2,02	131660	2649	2,01	7655	112	1,46	2,02	2,02	1,50
4:	11116	402	3,62	27873	882	3,16	1620	44	2,72*	3,62	3,32	2,78*
5:	11383	224	1,97	31411	408	1,30	2625	20	0,76*	1,97	1,30	0,76*
12:	2732	89	3,26	12292	117	0,95	1096	8	0,73*	3,26	0,95	0,73*
37:	7829	112	1,43	-	-	-	-	-	-	1,43	-	-
63:	2586	160	6,19	27958	572	2,05	-	-	-	6,19	2,54	-
75:	-	-	-	11451	213	1,86	982	10	1,02	-	2,10	1,02
77:	-	-	-	16948	221	1,30	-	-	-	-	1,29	-
81:	-	-	-	4514	220	4,87	403	13	3,23	-	5,06	3,23
82:	-	-	-	14064	173	1,23	-	-	-	-	1,23	-
83:	-	-	-	896	11	1,23	127	1	0,79	-	1,23	0,79
102:	-	-	-	913	6	0,66	115	0	0,00	-	0,66	0,00
110:	-	-	-	4529	84	1,85	810	3	0,37	-	2,20	0,37
120:	-	-	-	1054	7	0,66	480	0	0,00	-	0,66	0,00
132:	-	-	-	1377	11	0,80	793	2	0,25	-	0,80	0,25
136:	-	-	-	360	5	1,39	106	1	0,94	-	1,39	0,94
CATALUÑA	35646	987	2,77	155640	2930	1,88	9157	102	1,11*	2,77	2,05	1,12*
33:	-	-	-	4494	50	1,11	1133	27	2,38	-	1,13	2,38
46:	15854	166	1,05	22430	51	0,23	1815	17	0,94*	1,05	0,23	0,83*
50:	3908	75	1,92	21382	317	1,48	2179	25	1,15*	1,92	1,67	1,60
71:	-	-	-	9508	129	1,36	-	-	-	-	1,39	-
80:	-	-	-	2326	56	2,41	-	-	-	-	2,41	-
111:	-	-	-	3025	45	1,49	382	14	3,66	-	1,52	3,92

(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.

TABLA 3 (Continuación)

**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2003 y 2004**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2003			2004			80-85	86-2003	2004
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
	Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%				
116:	-	-	-	9279	94	1,01	1680	17	1,01	-	1,01	1,01
118:	-	-	-	441	4	0,91	-	-	-	-	0,91	-
122:	-	-	-	5292	20	0,38	956	6	0,63	-	0,38	0,63
123:	-	-	-	5058	49	0,97	289	6	2,08	-	0,97	2,08
124:	-	-	-	8894	144	1,62	1815	18	0,99	-	1,61	0,99
125:	-	-	-	5522	123	2,23	-	-	-	-	2,23	-
131:	-	-	-	1268	12	0,95	-	-	-	-	0,95	-
135:	-	-	-	787	18	2,29	376	13	3,46	-	2,29	3,46
COMUNIDAD VALENCIANA	19762	241	1,22	99706	1112	1,12	10625	143	1,35	1,22	1,16	1,44
23:	10576	95	0,90	26899	904	3,36	1653	50	3,02**	0,90	3,30	3,02**
87:	-	-	-	34031	634	1,86	2271	31	1,37	-	1,84	1,19
98:	-	-	-	5135	107	2,08	437	2	0,46	-	2,10	0,46
99:	-	-	-	4602	126	2,74	-	-	-	-	2,80	-
100:	-	-	-	1815	33	1,82	411	10	2,43	-	1,76	2,43
104:	-	-	-	6309	96	1,52	670	5	0,75	-	1,58	0,75
EXTREMADURA	10576	95	0,90	78791	1900	2,41	5442	98	1,80**	0,90	2,39	1,73**
24:	7996	100	1,25	7025	39	0,56	-	-	-	1,25	0,56	-
25:	8847	156	1,76	9904	15	0,15	192	0	0,00*	1,76	0,15	0,00*
29:	29874	601	2,01	63579	839	1,32	3580	27	0,75*	2,01	1,31	0,73*
78:	-	-	-	1072	34	3,17	-	-	-	-	3,17	-
92:	-	-	-	5463	52	0,95	-	-	-	-	1,01	-
119:	-	-	-	2224	32	1,44	435	3	0,69	-	1,44	0,69
127:	-	-	-	972	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
134:	-	-	-	871	10	1,15	557	5	0,90	-	1,15	0,90
GALICIA	46717	857	1,83	91110	1021	1,12	4764	35	0,73*	1,83	1,12	0,71*
39:	12746	476	3,73	26203	201	0,77	-	-	-	3,73	0,77	-
129:	-	-	-	1290	48	3,72	531	18	3,39	-	3,80	3,75
LA RIOJA	12746	476	3,73	27493	249	0,91	531	18	3,39*	3,73	0,91	3,75*
8:	-	-	-	20235	182	0,90	1862	35	1,88	-	0,87	1,83
22:	-	-	-	291	10	3,44	-	-	-	-	3,10	-
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	57228	698	1,22	-	-	-	1,07	1,15	-
93:	-	-	-	19507	154	0,79	-	-	-	-	0,78	-
96:	-	-	-	12500	63	0,50	-	-	-	-	0,51	-
112:	-	-	-	1399	16	1,14	69	0	0,00	-	1,07	0,00
113:	-	-	-	3937	42	1,07	509	2	0,39	-	1,07	0,39
114:	-	-	-	1610	32	1,99	681	9	1,32	-	1,99	1,32
115:	-	-	-	20303	237	1,17	2680	37	1,38	-	1,77	2,33
117:	-	-	-	294	1	0,34	-	-	-	-	0,34	-
133:	-	-	-	7192	71	0,99	1777	16	0,90	-	0,96	0,90
138:	-	-	-	2108	3	0,14	1329	2	0,15	-	0,14	0,15

(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.

TABLA 3 (Continuación)
**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
 EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2003 y 2004**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2003			2004			80-85	86-2003	2004
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		%	%	%
		Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%			
COMUNIDAD DE MADRID	24925	499	2,00	151241	1607	1,06	8907	101	1,13*	2,00	1,12	1,41*
30:	7673	168	2,19	24373	481	1,97	1753	29	1,65	2,19	1,98	1,65
35:	1131	11	0,97	14800	153	1,03	-	-	-	0,97	1,05	-
59:	2491	70	2,81	13387	362	2,70	863	12	1,39	2,81	2,72	1,39
89:	-	-	-	86924	1180	1,36	6361	70	1,10	-	1,33	0,99
95:	-	-	-	11779	158	1,34	1274	15	1,18	-	1,37	1,18
103:	-	-	-	1371	11	0,80	-	-	-	-	0,87	-
105:	-	-	-	5386	36	0,67	996	2	0,20	-	0,67	0,20
106:	-	-	-	508	7	1,38	-	-	-	-	1,38	-
107:	-	-	-	10190	27	0,26	1609	9	0,56	-	0,27	0,56
108:	-	-	-	181	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
REGION DE MURCIA	11295	249	2,20	168899	2415	1,43	12856	137	1,07*	2,20	1,42	1,01*
15:	15566	366	2,35	29307	307	1,05	2732	50	1,83*	2,35	1,03	1,79*
COM. FLORAL DE NAVARRA	15566	366	2,35	29307	307	1,05	2732	50	1,83*	2,35	1,03	1,79*
7:	24617	919	3,73	53732	489	0,91	3364	15	0,45*	3,73	0,95	0,45*
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	24673	320	1,30	2383	16	0,67*	1,92	1,30	0,67*
65:	266	8	3,01	1337	11	0,82	-	-	-	3,01	0,82	-
66:	38	0	0,00	9436	280	2,97	761	23	3,02	0,00	3,00	3,02
PAIS VASCO	51473	1374	2,67	89178	1100	1,23	6508	54	0,83*	2,67	1,26	0,83*
101:	-	-	-	3989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
ANDORRA	-	-	-	3989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
TOTAL ECEMC	382390	8488	2,22	1559352	23158	1,49	104009	1237	1,19*	2,22	1,53	1,26*

(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.

izquierda se incluyen, en un total de 9 columnas, los datos correspondientes a los recién nacidos registrados en los tres periodos considerados, y en la parte derecha, en tres columnas (una por cada periodo analizado), la frecuencia corregida al sumar los datos disponibles acerca de las IVES a los de los recién nacidos e incluyendo los partos referidos en sus hospitales de procedencia (bajo el encabezamiento "Re-

cién nacidos + IVES y partos referidos en centros de procedencia"). Se han detallado los datos de cada hospital y los del total de cada Comunidad Autónoma. Para identificar cada hospital se ha empleado el número que tiene asignado en el ECEMC (que aparece en la sección IX del Boletín). Tanto en los datos de la parte izquierda de la tabla como en los de la derecha, se ha aplicado el test de tendencia lineal

para analizar si la frecuencia ha experimentado un incremento o descenso lineal a lo largo del tiempo. En la columna que incluye el porcentaje de casos con defectos congénitos en el año 2004, se señalan con asteriscos los hospitales y Autonomías en los que se observa una tendencia lineal estadísticamente significativa: un asterisco indica que la tendencia significativa es de descenso, y dos asteriscos que la tendencia significativa es de incremento a lo largo del tiempo. De los análisis realizados en la Tabla 3, se pueden destacar los siguientes resultados:

- a) Se detecta un **descenso lineal** estadísticamente significativo de la prevalencia global de recién nacidos con defectos congénitos, en 11 de las 17 Comunidades Autónomas, así como para el total que figura al final de la Tabla 3.
- b) De las 17 Autonomías, sólo en **Extremadura** se registra un **incremento lineal** estadísticamente significativo de la frecuencia global de niños con defectos congénitos a lo largo de los tres períodos estudiados. Sin embargo, dicho incremento no es atribuible al aumento de la frecuencia de defectos concretos, sino a que la frecuencia basal registrada entre 1980 y 1985 en Extremadura era inferior a la esperada, lo que podría ser debido a que el número de hospitales que colaboraban era menor y, por tanto, los datos eran menos representativos de la situación real. Además, hay que tener en cuenta que la atención neonatal en Extremadura ha experimentado una mejora sustancial en las últimas décadas, lo que ha permitido atender dentro de la Comunidad embarazos de riesgo que antes tenían que ser derivados a hospitales de otras Autonomías en los que se podía dispensar una atención especializada más adecuada. La mejora asistencial en Extremadura también ha posibilitado la detección de ciertas alteraciones en los neonatos, que antes sólo se detectaban en etapas posteriores del desarrollo, cuando comenzaban a dar lugar a manifestaciones clínicas evidentes. Como consecuencia de todo ello, se ha ido produciendo un incremento progresivo de la frecuencia, desde los niveles relativamente bajos registrados en los primeros años del Estudio, alcanzando un máximo similar al del resto de las Comunidades, y luego disminuyendo, igualando la tendencia general. De hecho, la frecuencia registrada en Extremadura en el año 2004 es significativamente inferior a la observada en el período previo.
- c) En cuanto a los hospitales en los que la **frecuencia ha aumentado** de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, ésta es una tendencia que ya se viene observando en ellos desde hace algunos años. Uno es el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres,

en el que aunque la tendencia global sea de incremento significativo, la frecuencia registrada en 2004 es ya inferior a la del período previo (aunque la diferencia no sea significativa), lo que posiblemente es debido al impacto de las IVEs. El otro hospital es el Hospital General Virgen de la Concha, de Zamora, en el que la frecuencia registrada en 2004 no difiere de la global del ECEMC, por lo que el incremento detectado podría ser indicativo de una progresiva mejora de la recogida de datos y/o en las técnicas diagnósticas disponibles en dicho hospital, de modo que la frecuencia relativamente baja que se registró en el período basal se ha ido igualando a la del resto del ECEMC.

- d) 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 (parte derecha de la tabla), apenas se modifican los datos que se observaban al estudiar sólo los recién nacidos (parte izquierda de la tabla) ya que, como se ha explicado, no siempre es posible tener la información de todas las IVEs. Las únicas modificaciones en la significación estadística se han producido en el Principado de Asturias, donde el descenso significativo que se apreciaba en los datos de los recién nacidos, deja de serlo al aplicar la corrección (aunque se mantiene el sentido de la tendencia), y lo mismo ha ocurrido en el Hospital Dr. Peset, de Valencia.

3. Prevalencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

Se ha estudiado la misma serie de 33 defectos congénitos para los cuales se analiza habitualmente la evolución de su prevalencia al nacimiento, en los tres períodos establecidos (1980-1985, 1986-2003, y 2004), como se muestra en la Tabla 4. La selección se basó en los siguientes criterios: frecuencia relativamente elevada al nacimiento, o la considerable morbi-mortalidad que provocan. Hay que tener en cuenta que algunos de los defectos seleccionados 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, o las malposiciones de los pies), puesto que dentro de tales grupos es posible distinguir alteraciones o tipos más concretos. En la Tabla 4 se han ordenado los defectos según su frecuencia registrada en el año 2004, en secuencia decreciente. Para cada defecto, y en cada uno de los tres períodos, se indica el número de casos registrados, la prevalencia que ese número representa por cada 10.000 recién nacidos, y el intervalo de confianza de dicha prevalencia al 95%. Conocer el

intervalo de confianza es útil porque indica dentro de qué rango puede oscilar la frecuencia poblacional de cada anomalía, teniendo en cuenta el tamaño de la muestra estudiada. Los límites de dicho intervalo son útiles para la comparación de frecuencias: si se imbrican sus intervalos de confianza, no se considera que sean significativamente distintas, y si dichos intervalos no se solapan indican que la diferencia entre ambas frecuencias es estadísticamente significativa.

Como ya viene siendo habitual, los defectos más frecuentes en el año 2004 (Tabla 4) fueron: las *cardiopatías congénitas (incluyendo las alteraciones de los grandes vasos)* (con una prevalencia al nacimiento de 17,31 casos por cada 10.000 nacimientos en el año 2004) y el *hipospadias* (12,11 por 10.000). El *síndrome de Down*, que este año ocupa el cuarto lugar (en vez del tercero del año pasado), tiene una prevalencia neonatal de 7,11 por 10.000, por lo que

TABLA 4
PREVALENCIA GLOBAL DE 33 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA, EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2003 Y 2004

DEFECTO	1980-1985			1986-2003			2004		
	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)	2512	16,11	(15,49-16,75)	180	17,31	(14,87-19,93)
Hipospadias*	692	18,10	(16,77-19,47)	2383	15,28	(14,67-15,90)	126	12,11	(10,09-14,32)
Apéndice preauricular*	481	12,58	(11,48-13,73)	1499	9,61	(9,13-10,11)	84	8,08	(6,44-9,90)
Síndrome de Down*	565	14,78	(13,58-16,02)	1748	11,21	(10,69-11,74)	74	7,11	(5,59-8,83)
Angiomas cutáneos*	501	13,10	(11,98-14,27)	1384	8,88	(8,41-9,35)	74	7,11	(5,59-8,83)
Labio leporino ± fisura paladar*	248	6,49	(5,70-7,32)	804	5,16	(4,81-5,52)	59	5,67	(4,32-7,21)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial (5º dedo)*	277	7,24	(6,42-8,12)	846	5,43	(5,07-5,80)	58	5,58	(4,23-7,10)
Nevus*	404	10,57	(9,56-11,62)	962	6,17	(5,79-6,57)	52	5,00	(3,73-6,45)
Reducción de extremidades*	272	7,11	(6,29-7,98)	925	5,93	(5,56-6,32)	52	5,00	(3,73-6,45)
Micrognatia o retrognatia	246	6,43	(5,65-7,26)	913	5,85	(5,48-6,24)	52	5,00	(3,73-6,45)
Fisura del paladar	199	5,20	(4,51-5,95)	679	4,35	(4,03-4,69)	50	4,81	(3,57-6,23)
Sindactilia*	301	7,87	(7,01-8,79)	727	4,66	(4,33-5,01)	43	4,13	(2,99-5,46)
Pie zambo mayor (a)*	208	5,44	(4,73-6,20)	800	5,13	(4,78-5,49)	27	2,60	(1,71-3,67)
Hidrocefalia	148	3,87	(3,27-4,52)	592	3,80	(3,50-4,11)	23	2,21	(1,40-3,21)
Atresia/estenosis de ano/recto	97	2,54	(2,06-3,07)	325	2,08	(1,86-2,32)	23	2,21	(1,40-3,21)
Atresia/estenosis de esófago	88	2,30	(1,85-2,81)	292	1,87	(1,66-2,09)	22	2,12	(1,32-3,09)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial (1º dedo)	90	2,35	(1,89-2,86)	409	2,62	(2,37-2,88)	20	1,92	(1,17-2,97)
Otras malposiciones mayores del pie (a)*	168	4,39	(3,75-5,08)	386	2,48	(2,23-2,73)	17	1,63	(0,95-2,62)
Anotia/Microtia (b)	68	1,78	(1,38-2,23)	219	1,40	(1,22-1,60)	15	1,44	(0,81-2,38)
Agnesia renal unilateral**	22	0,58	(0,36-0,84)	164	1,05	(0,90-1,22)	14	1,35	(0,74-2,26)
Espina bifida*	181	4,73	(4,07-5,45)	421	2,70	(2,45-2,96)	13	1,25	(0,67-2,14)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	36	0,94	(0,66-1,27)	160	1,03	(0,87-1,19)	11	1,06	(0,53-1,89)
Anoftalmia o microftalmia*	94	2,46	(1,99-2,98)	250	1,60	(1,41-1,81)	8	0,77	(0,33-1,52)
Hernia o agenesia diafragmática*	107	2,80	(2,29-3,35)	248	1,59	(1,40-1,79)	7	0,67	(0,27-1,39)
Microcefalia*	81	2,12	(1,68-2,60)	275	1,76	(1,56-1,98)	6	0,58	(0,21-1,26)
Gastrosquisis	21	0,55	(0,34-0,81)	60	0,38	(0,29-0,49)	5	0,48	(0,16-1,12)
Genitales ambiguos*	41	1,07	(0,77-1,43)	118	0,76	(0,63-0,90)	4	0,38	(0,10-0,98)
Displasia renal	34	0,89	(0,62-1,21)	146	0,94	(0,79-1,09)	4	0,38	(0,10-0,98)
Onfalocele*	65	1,70	(1,31-2,14)	147	0,94	(0,80-1,10)	3	0,29	(0,06-0,84)
Encefalocele*	49	1,28	(0,95-1,67)	77	0,49	(0,39-0,61)	3	0,29	(0,06-0,84)
Anencefalia*	178	4,65	(4,00-5,36)	135	0,87	(0,73-1,02)	2	0,19	(0,02-0,69)
Agnesia renal bilateral*	22	0,58	(0,36-0,84)	60	0,38	(0,29-0,49)	1	0,10	(0,00-0,54)
Defecto de la pared corporal (c)*	13	0,34	(0,18-0,58)	22	0,14	(0,09-0,21)	0	0,00	(0,00-0,35)

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.

continúa su tendencia de descenso, ya que en el año 2003 la prevalencia fue de 7,57 por 10.000 recién nacidos.

Por lo que se refiere a la evolución temporal de las frecuencias de los defectos seleccionados, prácticamente las dos terceras partes de esos defectos (21 de los 33) han disminuido significativamente a lo largo de los tres períodos considerados, y sólo **ha aumentado** la prevalencia neonatal de los dos mismos defectos para los que se viene observando esta tendencia en los últimos años (Tabla 4). Se trata de las *cardiopatías/alteraciones de los grandes vasos* y la *agenesia renal unilateral*. Como se ha venido comentando en años anteriores, ello es consecuencia de la mejora, diversificación y uso generalizado de las técnicas diagnósticas, tanto pre como postnatales. Ello permite detectar alteraciones que hace años sólo se diagnosticaban cuando en la evolución posterior daban lugar a algún tipo de complicación (en el caso de las alteraciones cardiovasculares), o como hallazgos casuales al efectuar exploraciones o estudios complementarios por otros motivos, como ocurría con la agenesia renal unilateral, que con frecuencia se diagnosticaba en la necropsia de individuos adultos.

A diferencia de los dos defectos recién referidos, la frecuencia de la mayoría de los defectos muestra un **descenso** estadísticamente significativo en los tres períodos estudiados. Prácticamente para todos ellos se puede considerar que el descenso es debido al impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal, al tratarse de defectos susceptibles de ser diagnosticados intraútero. Algunos, como la *anoftalmia/microftalmia*, que son difíciles de diagnosticar prenatalmente, dado que tienden a asociarse a otras alteraciones del desarrollo más fácilmente diagnosticables, la evolución temporal de su frecuencia está influida por el impacto indirecto del diagnóstico prenatal de las otras alteraciones a las que se asocian. En el caso del *hipospadias*, se realizó un trabajo muy exhaustivo en el que se analizó si el descenso era real y no debido a motivos metodológicos [Martínez-Frías y cols., 2004a], y la conclusión fue que era real; hasta la fecha no ha sido posible averiguar a qué se debió el drástico descenso observado en el año 1996, por lo que se sigue investigando acerca de otras explicaciones alternativas.

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

Al estudiar la distribución temporal de la frecuencia de los defectos congénitos, lo que se pretende es detectar variaciones que puedan ser relacionadas con modificaciones en algún tipo de factor para, de este modo, sentar la base de una investigación posterior en la que se trate de cla-

rificar la implicación del factor en el origen de tal o tales defectos.

Se han considerado los mismos 16 defectos para los que habitualmente se efectúa el análisis secular de su prevalencia al nacimiento. Son defectos que también de forma habitual son objeto de vigilancia en los registros de defectos congénitos de otros países.

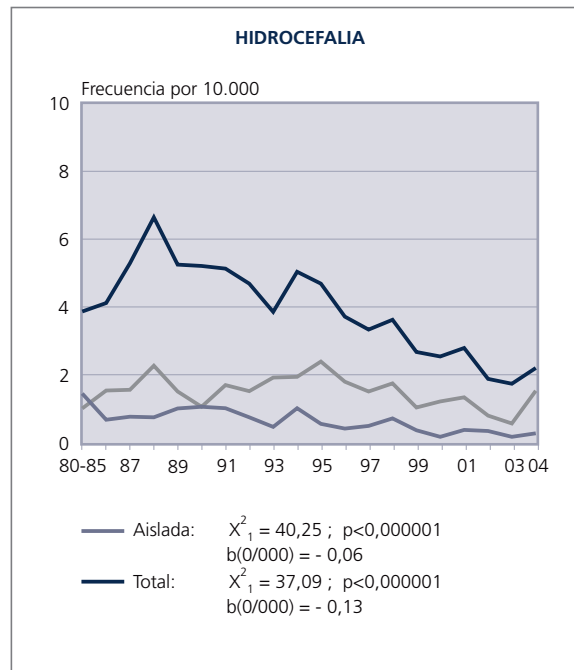
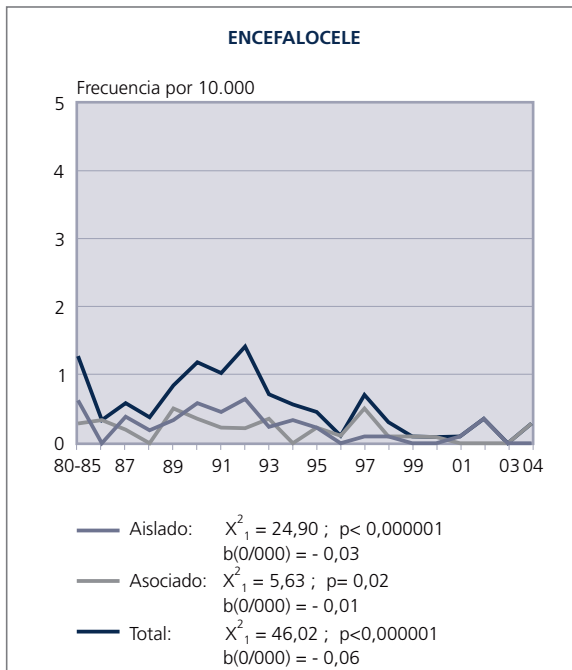
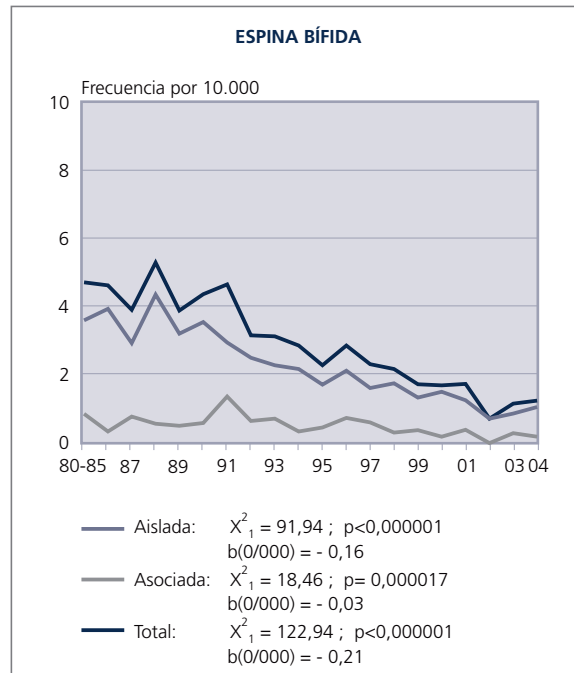
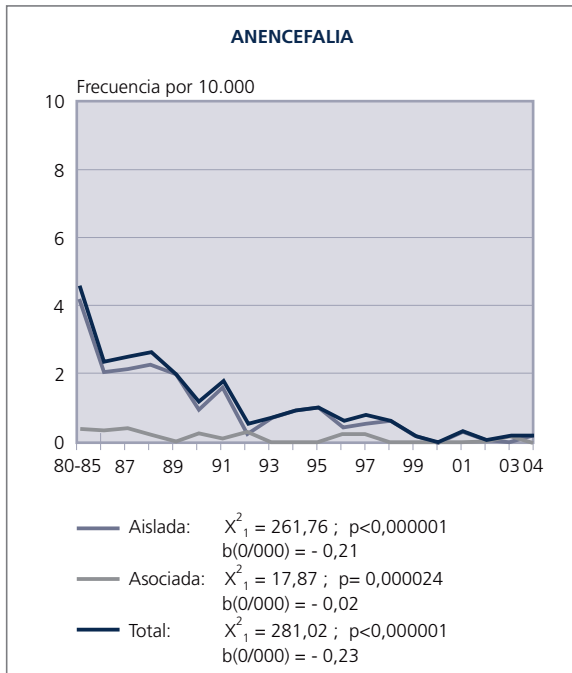
En la serie de **Gráficas 1** se representa la distribución por años de la frecuencia de cada uno de los 16 defectos al nacimiento. Con el fin de observar si todas las formas de presentación clínica han seguido la misma evolución, en cada gráfica (salvo en el caso del síndrome de Down) figuran tres distribuciones: la del *total de casos*, la de los casos *aislados* y la de los *polimalformados* (no sindrómicos), en los que el defecto en cuestión se presenta *asociado a otras alteraciones*. Para el síndrome de Down se incluye la distribución anual del total de casos y, en dos trazos independientes, la distribución de los casos cuyas madres tenían menos de 35 años, y la distribución de los casos en los que la edad materna era superior a 34 años. La distribución se realiza en todos los casos partiendo de un punto que corresponde al período basal (1980-1985), con el que se comparan las frecuencias de los años posteriores. En la gráfica correspondiente a cada uno de los 16 defectos, si el resultado del test de tendencia lineal es estadísticamente significativo, se especifica el valor de la chi-cuadrado, el de **p**, y el de la pendiente ("**b**") de la recta a la cual se ajusta la distribución, para saber si la tendencia es creciente (valor positivo de **b**) o decreciente (valor negativo) a lo largo de los años, y la magnitud de la misma. Es importante recordar que el valor absoluto de **b** informa acerca de la verticalidad (intensidad) del descenso o del incremento de la frecuencia, siendo éstos más acusados cuanto mayor sea el valor absoluto de **b**. Si el resultado del test no es estadísticamente significativo, también se especifica el valor de **b** para la distribución del *total de casos*.

Como se desprende fácilmente del análisis de las Gráficas-1, en todos los defectos, la distribución del *total de casos* muestra una tendencia decreciente, que es estadísticamente significativa en 12 de los 16: *anencefalia*, *espina bifida*, *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*. Estos descensos, salvo el de hipospadias, son fundamentalmente atribuibles al impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal.

En cuanto a la intensidad de los descensos, si se observan los valores de **b**, la conclusión es que el defecto cuya frecuencia al nacimiento ha decrecido más es el **síndrome de Down**, que ha disminuido a razón de una media anual de

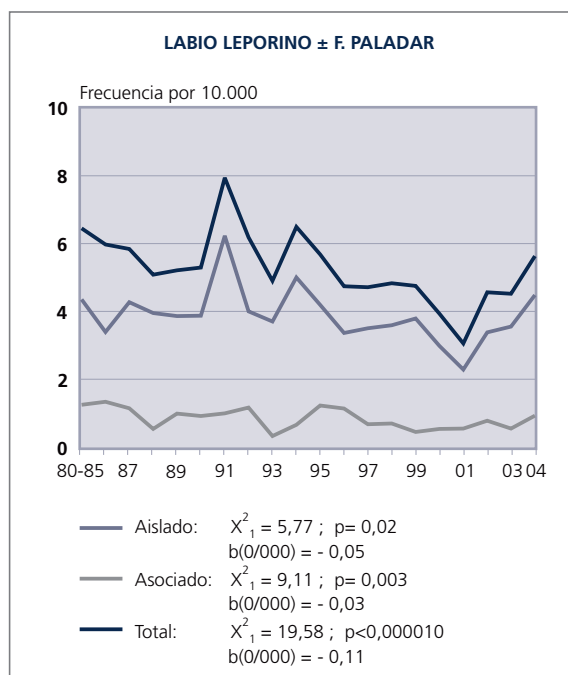
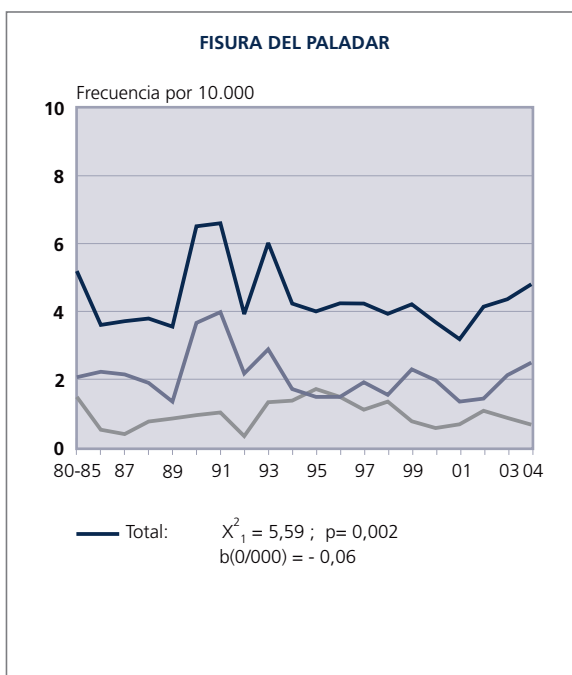
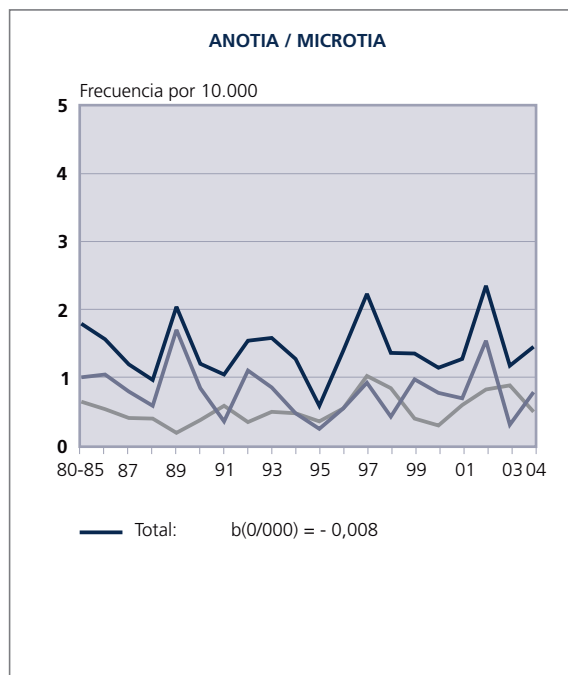
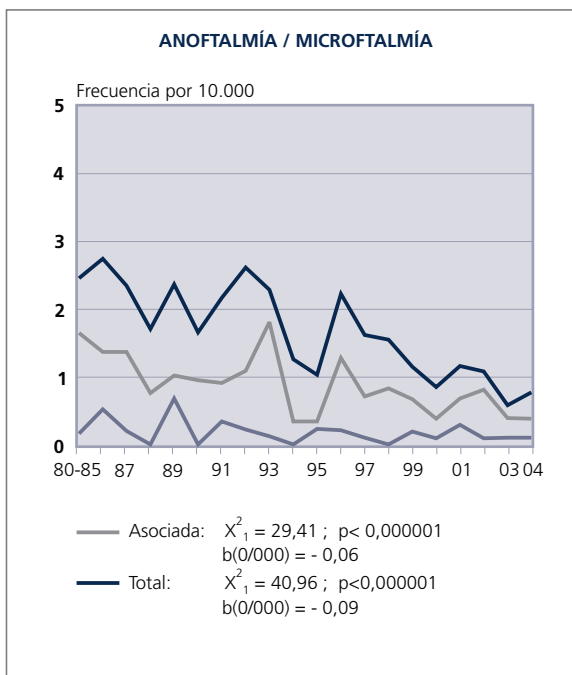
GRÁFICAS 1
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS
CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2004

— Aislados
 — Asociados
 — Total



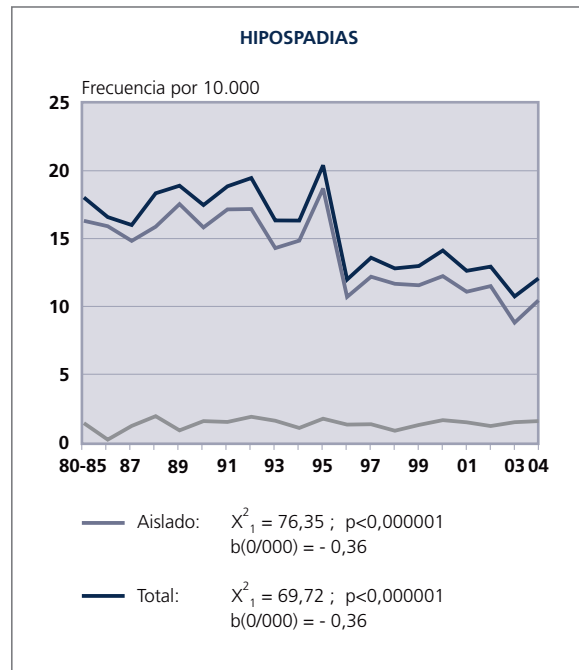
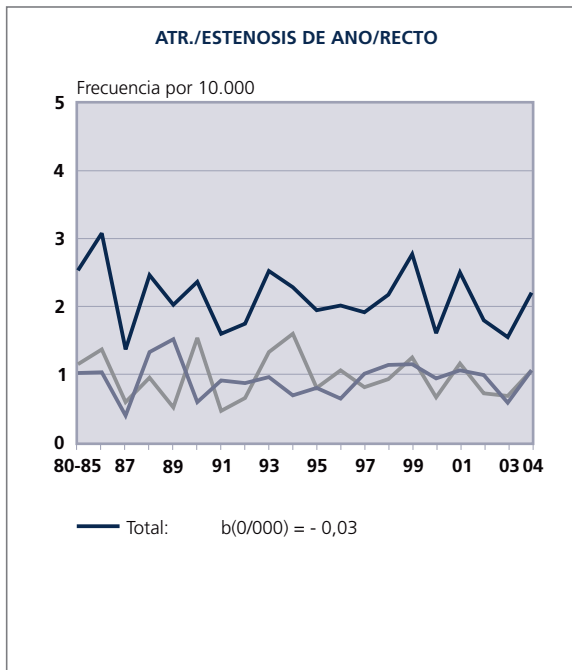
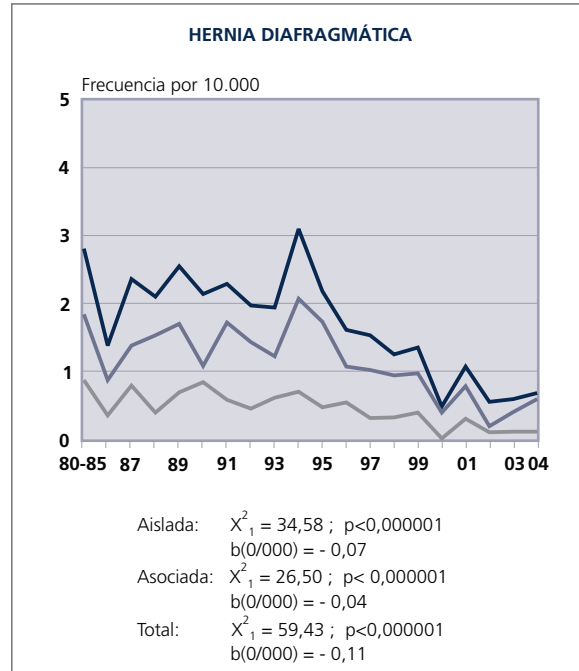
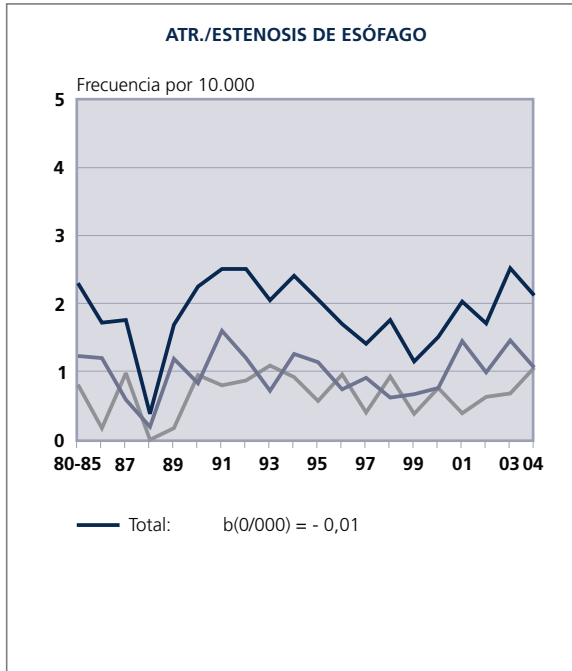
GRÁFICAS 1 (continuación)
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS
CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2004

— Aislados
 — Asociados
 — Total



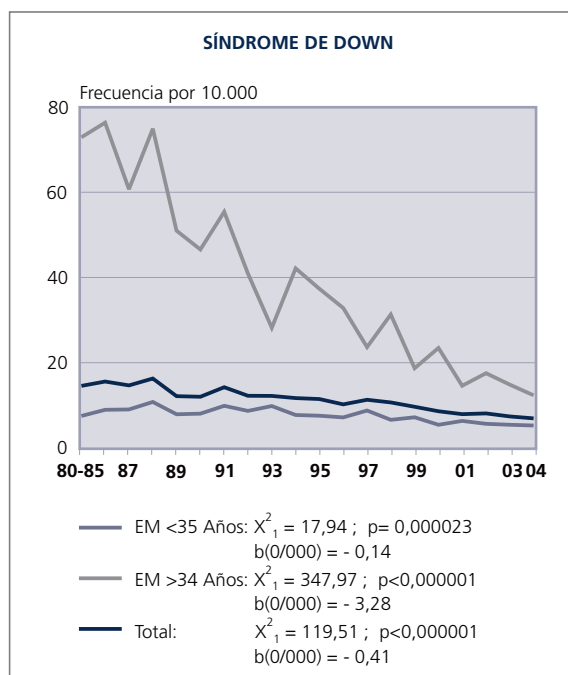
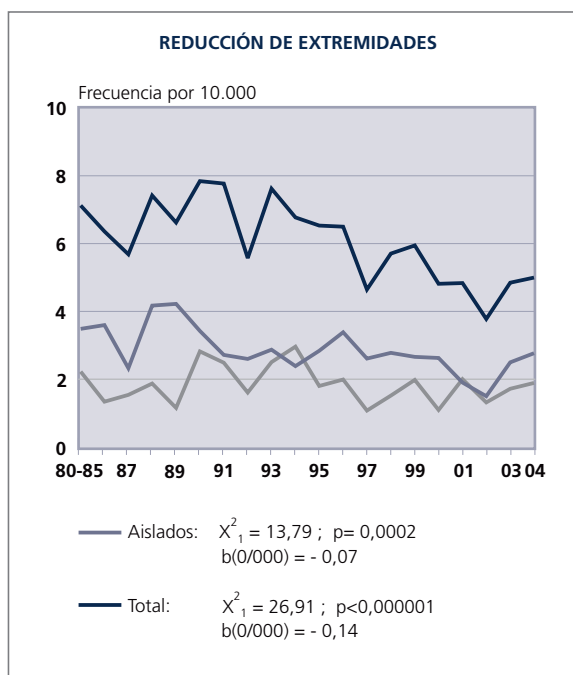
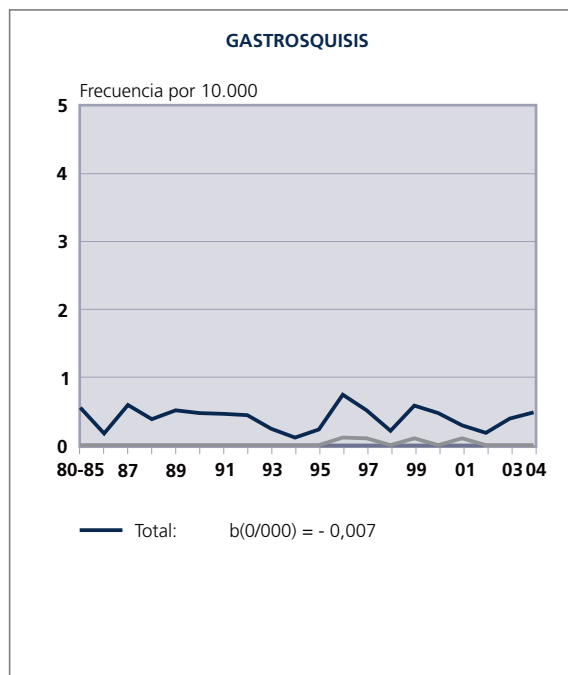
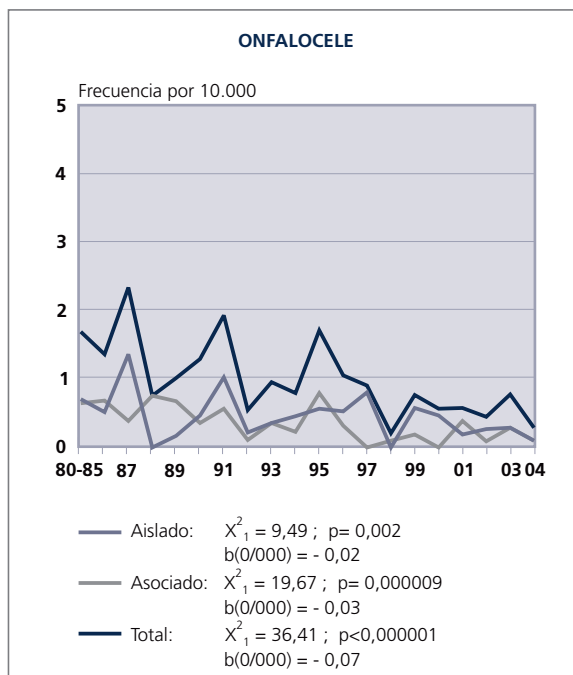
GRÁFICAS 1 (continuación)
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS
CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2004

— Aislados
 — Asociados
 — Total



GRÁFICAS 1 (continuación)
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS
CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2004

— Aislados
 — Asociados
 — Total



4,1 niños menos con el síndrome por cada 100.000 nacimientos (0,41 por 10.000). Si en lugar de considerar el total de casos se observan las distribuciones por edad materna, el descenso es mucho más drástico en el grupo de madres con más de 34 años, entre las cuales, como promedio, cada año nacen casi 33 (32,8) niños menos con síndrome de Down por cada 100.000 nacimientos. En el grupo de madres más jóvenes (con menos de 35 años) ese descenso es también estadísticamente significativo, pero mucho menos acusado, puesto que disminuye a razón de un promedio anual de 1,4 niños menos con el síndrome por cada 100.000 nacimientos.

Con respecto a las distribuciones de los defectos cuya prevalencia disminuye pero sin alcanzar el nivel de significación estadística establecido, únicamente destacar la del **hipospadias**, que como ya se ha comentado, después de un largo período con oscilaciones interanuales normales, en el que la frecuencia se situó entre 15 y 20 por 10.000 recién nacidos, descendió súbitamente en 1996 para situarse hasta la actualidad, y también de forma muy estable, entre 10 y 15 por 10.000, aspecto que se observa claramente en la gráfica. Como ya se ha indicado, el estudio de este cambio se ha publicado recientemente [Martínez-Frías y cols., 2004a].

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

Dada la estructura organizativa de la Sanidad en España, interesa conocer cuál ha sido la evolución de la prevalencia de ciertas malformaciones congénitas en cada una de las Comunidades Autónomas. Para ello, se han seleccionado 18 defectos congénitos (con los mismos criterios que se vienen aplicando en este capítulo) y se han elaborado una serie de tablas (Tablas 5 a 10) que comparten la misma estructura y que incluyen la frecuencia de cada uno de ellos en cada Comunidad Autónoma y para el total del ECEMC, en los tres períodos de tiempo establecidos. De este modo, sin dispersar mucho los datos, se tiene la distribución témporo-espacial de la prevalencia.

En cada tabla se incluyen los datos de tres defectos, y sobre esos datos se han efectuado dos tipos de análisis: el de homogeneidad geográfica y el de tendencia lineal. En cuanto al *test de homogeneidad geográfica* en cada período (comparación vertical de los datos de cada columna), su resultado (chi-cuadrado con k-1 grados de libertad) figura en la parte inferior de las tablas para cada defecto en cada período; cuando el test es significativo, se indica con un sig-

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

	Anencefalia			Espina bífida			Encefalocele		
	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004
Andalucía	4,54	0,93	0,00*	3,78	2,90	1,64	1,01	0,46	0,00
Aragón	-	0,89	0,00	-	3,13	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	3,89	0,31	0,00*	1,94	1,25	0,00	1,94	0,00	0,00*
Islas Baleares(a)	0,00	0,00	0,00	13,42	1,67	5,71	0,00	0,00	0,00
Canarias	0,00	0,00	0,00	3,21	2,67	0,00	6,43	0,38	0,00*
Cantabria.....	-	0,00	0,00	-	2,09	0,00	-	0,23	0,00
Castilla-La Mancha.....	5,08	1,21	0,00*	4,14	2,88	1,88	1,32	0,56	0,00*
Castilla y León	4,36	1,44	0,00*	4,76	2,96	0,00*	1,39	0,53	0,00*
Cataluña	5,61	0,45	0,00*	5,89	2,31	1,09*	1,68	0,26	0,00*
Comunidad Valenciana	3,54	0,60	0,00*	2,53	1,71	1,88	0,51	0,50	0,94
Extremadura	1,89	1,40	0,00	2,84	1,52	0,00	0,95	0,25	0,00
Galicia	4,28	1,10	0,00*	5,99	3,40	0,00*	1,71	0,44	0,00*
La Rioja	6,28	0,36	0,00*	5,49	0,73	18,83*	0,78	0,36	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	0,93	1,12*	3,21	2,38	1,12	1,60	0,73	1,12
Región de Murcia	7,08	1,12	0,00*	8,85	4,14	2,33*	1,77	0,83	0,78
Comunidad Foral de Navarra	3,85	0,34	0,00*	7,07	1,71	0,00*	0,64	1,02	0,00
País Vasco	5,05	0,45	1,54*	4,27	3,36	0,00	0,78	0,45	0,00
Andorra.....	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:.....	4,65	0,87	0,19*	4,73	2,70	1,25*	1,28	0,49	0,29*
Chi ² (k-1):	8,53	30,63	11,83	18,58	36,01	22,66	11,50	14,49	6,85
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 período de tiempo.

no "+" en la base de la tabla, e indica que la distribución geográfica de la prevalencia en el período estudiado es heterogénea, por lo que existen diferencias entre las frecuencias registradas en las distintas Comunidades. Por lo que se refiere al *test de tendencia lineal* a lo largo de los tres períodos (análisis horizontal de los datos de cada fila) en cada Comunidad para cada defecto, se han señalado los resultados estadísticamente significativos a la derecha de la prevalencia registrada en el año 2004, mediante un asterisco cuando se trata de un descenso lineal significativo, y con dos asteriscos cuando hay un incremento significativo en la prevalencia.

Para todos los defectos considerados en las Tablas 5 a 10, se han incluido los datos globales de todo el ECEMC en la parte inferior de dichas tablas, bajo los datos de las Comunidades Autónomas. En este análisis global no se ha observado ningún incremento, mientras para 12 de los 18 defectos se han detectado descensos estadísticamente significativos que corresponden a: *anencefalia*, *espina bífida*, *encefalocele*, *anoftalmía/microftalmía*, *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*. Estos resultados difieren un poco de los mos-

trados en las Gráficas-1 en relación con el análisis secular año a año, concretamente en lo que respecta a la hidrocefalia (Tabla 6) y la fisura palatina (Tabla 7), defectos para los que el análisis de los datos agrupados en sólo tres períodos ha sido menos sensible para detectar la tendencia decreciente que el análisis secular año a año.

En general, la frecuencia de la mayoría de los defectos ha experimentado descensos significativos en diversas Comunidades Autónomas, siguiendo la tónica general que se ha objetivado para el total. Esos descensos y su magnitud miden el impacto de las IVEs en cada Autonomía. También se aprecia una tendencia general hacia la homogeneización de las frecuencias de los distintos defectos en el último año. Este hecho es lógico, ya que el impacto del diagnóstico prenatal y las IVEs no ha sido el mismo en los primeros años, ni en las distintas Comunidades, por lo que en esos años iniciales se observa una considerable heterogeneidad geográfica en las frecuencias. Esa heterogeneidad, respondía a diferentes causas, como el progresivo aumento de las posibilidades de detección ecográfica de ciertos defectos. Este aspecto, que es dependiente de la utilización de nuevas tecnologías, no ha evolucionado al mismo tiempo en todas las áreas. Por otro lado, los planes específicos para el diagnóstico prenatal de ciertos defectos tampoco han sido uniformes en las

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	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004
Andalucía	4,28	3,48	2,46	2,52	0,99	0,82*	1,51	1,28	0,82
Aragón	-	4,91	0,00	-	0,89	0,00	-	1,79	5,38
Principado de Asturias	3,89	4,67	0,00	1,94	1,25	0,00	0,00	0,93	0,00
Islas Baleares(b)	4,47	3,34	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,67	0,00
Canarias	3,21	4,58	8,19	6,43	1,91	2,73	0,00	1,15	0,00
Cantabria.....	-	3,24	3,39	-	0,46	0,00	-	1,62	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,64	4,29	1,88	2,82	1,82	0,94	1,69	1,57	1,88
Castilla y León	3,57	4,56	1,31	4,17	2,81	1,31	2,38	1,44	1,31
Cataluña	4,21	4,11	4,37	0,84	0,96	0,00	2,24	1,09	4,37
Comunidad Valenciana	3,04	2,81	1,88	3,54	1,71	0,94	1,01	1,20	0,94
Extremadura	3,78	3,30	0,00	5,67	1,65	0,00*	1,89	1,40	0,00
Galicia	4,50	2,52	0,00*	1,28	1,54	0,00	1,50	1,21	2,10
La Rioja	3,92	1,09	0,00	0,78	0,00	0,00	0,78	1,45	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	4,17	1,12	4,01	2,12	3,37	1,60	1,12	1,12
Región de Murcia	2,66	3,85	3,89	0,00	2,13	0,00	2,66	1,89	0,78
Comunidad Foral de Navarra	3,85	3,07	3,66	3,21	1,02	0,00	2,57	1,36	0,00
País Vasco	4,47	4,04	0,00	1,36	1,35	0,00	1,94	1,79	3,07
Andorra	-	5,01	-	-	0,00	-	-	2,51	-
Total:	3,87	3,80	2,21	2,46	1,60	0,77*	1,78	1,40	1,44
Chi ² (k-1):	4,85	20,31	15,84	30,25	38,83	13,90	6,24	8,45	12,62
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	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004
Andalucía	3,78	4,70	3,28	8,06	4,12	4,10*	2,52	1,22	0,00*
Aragón	-	4,47	0,00	-	4,47	0,00	-	1,34	0,00
Principado de Asturias	1,94	5,92	5,57	5,83	5,92	16,70	9,72	1,56	0,00*
Islas Baleares(a)	0,00	9,17	0,00	4,47	3,34	5,71	0,00	0,00	0,00
Canarias	3,21	4,39	2,73	9,64	4,58	10,92	3,21	1,34	2,73
Cantabria.....	-	4,17	6,78	-	6,49	10,17	-	0,70	0,00
Castilla-La Mancha.....	7,16	4,80	4,71*	4,52	5,86	4,71	2,82	1,46	0,00*
Castilla y León	3,77	4,10	3,92	8,33	5,32	6,53*	3,77	2,51	1,31
Cataluña	3,93	5,53	5,46	8,14	5,46	5,46	1,96	1,93	0,00
Comunidad Valenciana	4,05	3,31	7,53	3,54	4,51	3,76	2,02	1,30	0,94
Extremadura	6,62	6,09	3,68	5,67	5,46	3,68	3,78	1,52	0,00*
Galicia	6,64	3,84	2,10*	5,14	4,94	2,10	1,93	1,65	4,20
La Rioja	7,06	2,18	0,00*	5,49	4,00	0,00	3,92	1,45	0,00
Comunidad de Madrid	4,41	3,11	3,37	7,22	5,22	3,37	2,01	0,86	2,25
Región de Murcia	5,31	4,09	5,44	7,97	6,16	7,78	2,66	2,37	0,00
Comunidad Foral de Navarra	3,21	2,73	14,64	7,07	2,73	10,98	5,78	2,39	0,00*
País Vasco	6,61	3,92	6,15	6,22	4,71	7,68	2,14	1,46	0,00
Andorra.....	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	5,20	4,35	4,81	6,49	5,16	5,67*	2,80	1,59	0,67*
Chi ² (k-1):	18,04	34,36	12,13	14,48	19,77	14,65	21,11	28,14	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 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	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004
Andalucía	3,78	1,80	2,46	2,77	2,15	3,28	0,00	0,29	0,00
Aragón	-	2,23	5,38	-	0,89	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	1,94	2,49	5,57	7,77	1,56	0,00*	1,94	0,62	0,00
Islas Baleares(a)	4,47	3,34	5,71	8,95	2,50	5,71	0,00	0,00	0,00
Canarias	12,85	3,05	8,19	0,00	1,34	2,73	0,00	0,19	0,00
Cantabria.....	-	1,39	6,78	-	0,70	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	1,88	2,22	0,94	3,01	2,07	2,82	0,19	0,40	0,00
Castilla y León	2,58	2,05	3,92	2,38	2,43	3,92	0,99	0,84	0,00
Cataluña	2,81	1,35	1,09	2,81	2,12	2,18	1,12	0,39	0,00
Comunidad Valenciana	1,52	1,10	0,94	1,01	1,30	2,82	0,51	0,20	0,94
Extremadura	0,95	2,54	0,00	1,89	3,43	0,00	0,95	0,51	0,00
Galicia	1,28	1,98	0,00	2,78	2,85	2,10	0,43	0,22	0,00
La Rioja	0,78	1,09	0,00	7,06	0,73	0,00*	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	2,81	1,45	3,37	0,40	1,59	2,25	0,00	0,20	0,00
Región de Murcia	0,89	2,07	0,78	2,66	2,49	1,56	0,89	0,71	0,00
Comunidad Foral de Navarra	4,50	2,05	0,00	2,57	2,05	3,66	0,64	0,68	0,00
País Vasco	1,55	1,57	1,54	1,55	2,47	0,00	0,78	0,22	0,00
Andorra.....	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	2,30	1,87	2,12	2,54	2,08	2,21	0,58	0,38	0,10*
Chi ² (k-1):	30,81	18,77	20,23	29,52	27,57	7,75	11,56	21,68	8,79
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 (a)		
	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004
Andalucía	0,50	0,99	0,00	1,26	0,35	0,00*	0,50	0,00	0,00*
Aragón	-	1,34	5,38	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	0,00	0,62	0,00	1,94	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Islas Baleares(b)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,47	0,00	0,00*
Canarias	0,00	0,57	0,00	0,00	1,34	2,73	0,00	0,00	0,00
Cantabria.....	-	0,70	0,00	-	0,46	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,45	0,96	0,00*	0,38	0,30	0,00	0,19	0,15	0,00
Castilla y León	2,58	1,22	0,00*	0,40	0,30	0,00	0,40	0,23	0,00
Cataluña	0,28	0,64	1,09	0,56	0,13	1,09	0,00	0,19	0,00
Comunidad Valenciana	0,00	0,70	0,94	0,51	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Extremadura	1,89	2,03	0,00	0,00	0,63	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia	1,93	1,10	0,00	0,64	0,77	0,00	0,21	0,33	0,00
La Rioja	3,14	0,36	0,00*	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	1,20	0,86	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,33	0,00
Región de Murcia	2,66	1,12	0,00	0,00	0,71	1,56	0,00	0,30	0,00
Comunidad Foral de Navarra	1,28	1,02	0,00	1,28	0,00	0,00	0,64	0,00	0,00
País Vasco	2,53	0,56	0,00*	0,58	0,67	1,54	0,78	0,00	0,00*
Andorra	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	1,70	0,94	0,29*	0,55	0,38	0,48	0,34	0,14	0,00*
Chi ² (k-1):	21,66	19,66	22,70	11,16	37,11	12,62	19,99	19,38	-
p<0,05:	—	—	—	—	+	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

(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 10

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

	Reducción extremidades			Síndrome de Down			Hipopspadias		
	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004	1980-1985	1986-2003	2004
Andalucía	6,80	4,99	4,92	15,37	14,16	5,74	12,35	13,81	12,30
Aragón	-	4,91	5,38	-	10,72	16,14	-	8,93	0,00
Principado de Asturias	5,83	7,16	5,57	23,32	10,28	11,14*	33,04	16,82	5,57*
Islas Baleares(a)	8,95	1,67	0,00	4,47	15,01	0,00	22,37	22,52	22,84
Canarias	12,85	5,73	10,92	12,85	7,63	5,46	16,07	9,73	8,19
Cantabria.....	-	5,56	6,78	-	10,66	0,00	-	27,81	16,95
Castilla-La Mancha.....	7,34	7,07	3,77	15,63	12,63	7,53*	19,02	16,62	10,36
Castilla y León	5,95	8,43	11,76**	14,68	12,61	9,14	11,51	15,65	9,14
Cataluña	8,14	5,46	1,09*	16,55	8,55	3,28*	22,44	18,18	12,01*
Comunidad Valenciana	5,57	4,01	4,71	10,63	8,12	1,88*	19,23	12,74	15,06
Extremadura	0,95	7,11	5,51	15,13	10,53	12,86	17,02	21,45	5,51
Galicia	8,13	3,95	4,20*	12,63	8,12	2,10*	20,12	13,06	14,69*
La Rioja	11,77	2,55	18,83*	12,55	8,37	0,00	24,32	18,91	37,66
Comunidad de Madrid	5,22	5,62	4,49	16,45	13,22	5,61*	15,65	10,38	22,45
Región de Murcia	7,97	6,28	3,89	22,13	12,02	13,22	16,82	18,59	12,45
Comunidad Foral de Navarra	8,99	7,51	10,98	14,78	15,01	25,62	28,91	13,31	14,64*
País Vasco	7,19	6,62	1,54	13,60	9,64	4,61*	18,07	8,30	1,54*
Andorra	-	5,01	-	-	0,00	-	-	10,03	-
Total:	7,11	5,93	5,00*	14,78	11,21	7,11*	18,10	15,28	12,11*
Chi ² (k-1):	16,30	48,33	19,79	14,66	72,29	38,17	45,02	174,04	26,32
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.

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

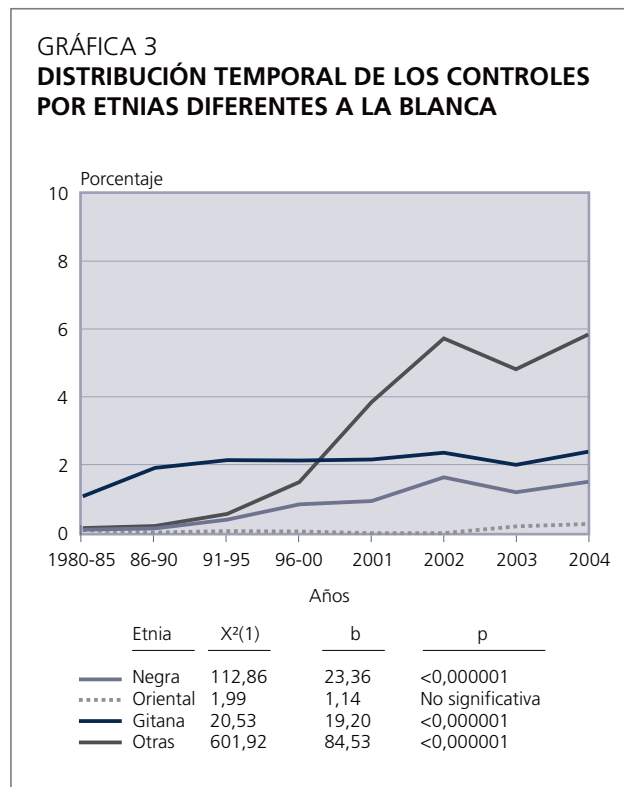
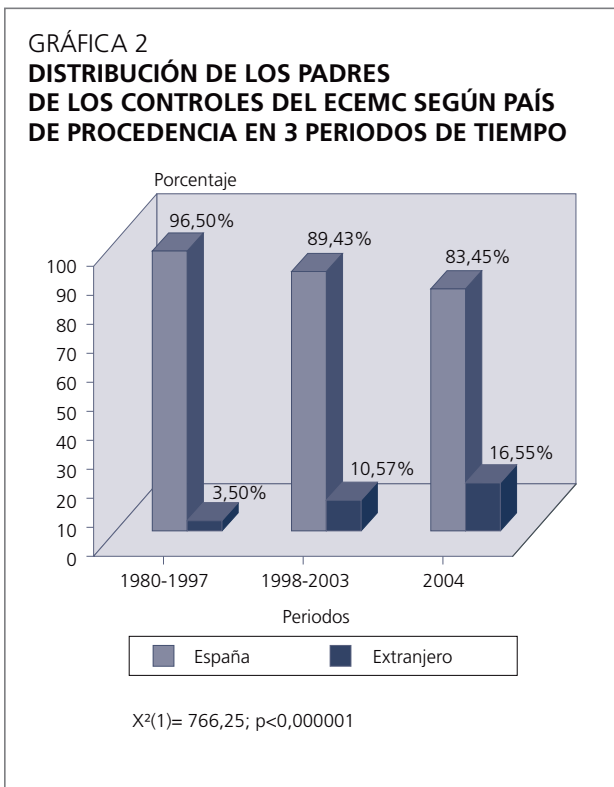
distintas Autonomías, ni se han iniciado simultáneamente. Por ello, sólo en los últimos años los efectos del diagnóstico prenatal y las IVEs se van haciendo más homogéneos y, como consecuencia de ello, también hay una mayor homogeneidad de las frecuencias de los defectos detectables intraútero. De hecho, en el año 2004, el test para detectar heterogeneidad geográfica de la prevalencia, sólo es estadísticamente significativo para el síndrome de Down (Tabla 10).

Por último, se observa un incremento significativo de la prevalencia de defectos por reducción de extremidades en Castilla y León al analizar los datos hasta 2004 (Tabla 10). Dado que la frecuencia no se ha podido relacionar con la procedencia geográfica (dentro de la Comunidad castellano-leonesa) en los últimos años, y teniendo en cuenta que los casos son clínicamente inespecíficos, y no se han encontrado en ellos antecedentes comunes que pudieran hacer pensar en algún factor causal circunscrito al área de Castilla y León, aunque se seguirán estudiando las posibles causas, podría deberse a cuestiones muestrales. De hecho, al seguir analizando los incrementos significativos registrados en el año 2003, que fueron notificados en la edición anterior del Boletín del ECEMC [Bermejo y cols., 2004] (anotia/microtia en Cantabria, fisura palatina en Cataluña, los defectos de la pared corporal en la Comunidad de Madrid, y defectos por reducción de extremidades e hipospa-

dias en Castilla y León), salvo en el caso de los defectos por reducción de extremidades en Castilla y León, para el resto de los defectos la frecuencia ha descendido de nuevo hasta niveles más habituales, por lo que una vez analizada la posibilidad de que hubiera un factor causal común, se ha concluido que posiblemente se trató de oscilaciones muestrales normales.

6. Análisis de la procedencia y etnia de los padres

Además de estudiar la frecuencia de los recién nacidos con defectos congénitos, otro aspecto que se viene vigilando en el ECEMC, por su posible influencia sobre la frecuencia, es la evolución creciente que están teniendo en España los nacimientos de padres extranjeros y de etnias diferentes a la blanca, tal como quedó reflejado en el número del Boletín editado en el año 2004 [Bermejo y cols., 2004]. Con el fin de actualizar los datos y de conocer su evolución más reciente, en la Gráfica 2 se muestra la distribución de los padres de los controles del ECEMC según el país de procedencia, en tres períodos de tiempo, y en la Gráfica 3 la distribución temporal de los controles por etnias diferentes a la blanca. En la Gráfica 2 queda patente el incremento tan llamativo (y estadísticamente significativo) de parejas extranjeras que están teniendo hijos en España, que representan el 16,55%



de los padres de los recién nacidos registrados en 2004 (frente al 15,47% en 2003). Dicho porcentaje se ha multiplicado por 4,7 desde el período 1980-1997. Con respecto a la evolución de los grupos étnicos, en la Gráfica 3 se puede apreciar el notable incremento de las etnias diferentes a la blanca que, por consiguiente, está disminuyendo de forma estadísticamente significativa. El aumento del grupo de etnia gitana se debe, no a la inmigración, sino a su progresiva incorporación al sistema sanitario público. Todo ello pone de manifiesto que éstos deben ser factores a controlar en todos los estudios sobre factores de riesgo para defectos congénitos en nuestro país, puesto que los grupos de inmigrantes tienen unas características, tanto genéticas como socio-sanitarias, diferentes a las de la población autóctona española, que dan lugar también a diferentes magnitudes del riesgo que cada uno de esos grupos tiene para defectos congénitos, tal como se puso de manifiesto en un trabajo realizado en el ECEMC [Martínez-Frías, 1998].

Comentarios Finales

La vigilancia de las frecuencias de los defectos congénitos constituye uno de los pilares sobre los que se asienta la investigación sobre este tipo de patologías, y así es como se entiende en el ECEMC, por lo que constituye una de las actividades básicas llevadas a cabo en este Programa de investigación. Está claro que es preciso conocer la evolución de las frecuencias para tener en cuenta posibles factores a controlar en los estudios analíticos, pero en el ECEMC, además de realizar la vigilancia de las frecuencias, se añadió la vigilancia de los factores de riesgo conocidos, o de aquellos que plantean alguna duda acerca del riesgo que pudieran conllevar. En este sentido, es posible citar alguno de los trabajos llevados a cabo en el ECEMC, en los que se analiza, por ejemplo, la evolución del consumo de diversas cantidades de alcohol por las mujeres embarazadas de nuestra población [Martínez-Frías y cols., 2003a], o del consumo de tabaco [Martínez-Frías y cols., 2005], o la evolución de ciertas características demográficas que pueden afectar a la frecuencia de los defectos congénitos [Martínez-Frías y cols., 2003b]. En línea con los nuevos conocimientos en el área de la Genética, también se viene estudiando en el ECEMC la frecuencia de determinados genotipos que podrían incrementar el riesgo para ciertas anomalías [Martínez-Frías y cols., 2004b], y en este sentido hay varios trabajos en marcha. Pero además de vigilar la evolución de posibles factores de riesgo, en el ECEMC también se considera importante vigilar la aplicación de medidas preventivas, como es el caso del consumo periconcepcional de folatos para la prevención de los defectos del cierre del tubo neural y otras al-

teraciones del desarrollo prenatal [Martínez-Frías y cols., 2003c]. Con todos los ejemplos citados, resulta bastante clara la versatilidad y potencialidad de la base de datos del ECEMC, que se ha podido ir adaptando a los nuevos retos que se han ido planteando en la investigación sobre este tipo de patologías. Ello ha sido posible gracias a una serie de características que posee:

- Cuenta con una *línea base amplia*, que define la frecuencia basal en nuestra población, con la que se pueden comparar los datos observados posteriormente. Dicha línea base fue construida desde *10 años antes de la legalización de las IVEs* tras la detección de anomalías en el feto, con lo cual tiene la ventaja de no estar influida por el impacto que tales IVEs están teniendo sobre la frecuencia neonatal.
- Tiene una *cobertura muy amplia* de los nacimientos ocurridos en España.
- Dispone de *datos procedentes de todas las Comunidades Autónomas*.
- Los datos están recogidos con una *metodología común y uniforme*, tanto a lo largo del tiempo como en el espacio, lo cual permite comparaciones temporales y geográficas.
- Dispone de un grupo de niños sin anomalías (controles), con un tamaño similar al grupo de niños con defectos congénitos, que sirve como *grupo de comparación* para los estudios analíticos.
- Tanto para los casos como para los controles, se recogen *más de 300 datos por cada niño*, que permiten efectuar los citados estudios analíticos.
- La *detallada definición clínica de los casos* hace posible tanto la investigación clínica como tener en consideración los aspectos clínicos en la vigilancia y las investigaciones analíticas.
- Cuenta con un *equipo multidisciplinar* de expertos en pediatría, obstetricia, genética, dismorfología, teratología, y epidemiología, lo cual ha sido considerado por autores como Rasmussen y Moore [2004] como "crucial para el éxito futuro de los estudios epidemiológicos sobre los defectos congénitos".

Recientemente, el "National Birth Defects Prevention Network (NBDPN)" [2004], de Estados Unidos, en las guías que elaboró para llevar a cabo la vigilancia de los defectos congénitos, recogía los siguientes objetivos que se pueden plantear en los diversos sistemas de vigilancia: proveer una línea base sobre ocurrencia de los defectos congénitos, identificar poblaciones de riesgo, monitorizar cambios en la ocurrencia, analizar las acumulaciones de casos, contribuir a la investigación, estimar necesidades para la atención de los casos, referir a los niños afectados a servicios especializados, y evaluar los programas de preven-

ción. A lo largo de este capítulo se han venido comentando una serie de características del ECEMC que le permiten abordar la práctica totalidad de objetivos sintetizados por el NBDPN en sus guías [NBDPN, 2004]. Si a ello se une su gran versatilidad y capacidad de adaptación a los nuevos retos que va planteando el avance del conocimiento, está claro que el ECEMC es un escenario idóneo para la vigilancia e investigación sobre los defectos congénitos, tal como se ha ido demostrando a lo largo de toda su trayectoria.

Referencias

- Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML (2004): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 24 años. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V(3):58-81.
- EUROCAT Working Group (2002): Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey.
- ICBDMS (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems) (2003): Annual Report with data for 2001. Ed. ICBD. Roma.
- ICBDMS (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems) (2004): Annual Report with data for 2002. <http://www.icbd.org/document/AR2004/index.htm>
- Instituto Nacional de Estadística (2005): Movimiento natural de la población. Resultados provisionales 2003. Madrid.
- 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.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2003a): Evolución temporal y por comunidades autónomas del consumo de diferentes cantidades de alcohol durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 120(14):535-541.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L y Grupo Periférico del ECEMC (2003b): 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. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V (3):36-43.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E (2003c): Análisis de la situación en España sobre el consumo de ácido fólico/folinato cálcico para la prevención de defectos congénitos. *Med Clin (Barc)* 121(20):772-775.
- Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L (2004a): Secular Decreasing Trend of the Frequency of Hypospadias among Newborn Male Infants in Spain. *Birth Defects Res (Part A): Clin Mol Teratol* 70:75-81.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Scala I, Andria G, Botto L y Grupo de Trabajo del ECEMC (2004b): Frecuencia de la mutación 677C-T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en una muestra de 652 recién nacidos en toda España. *Med Clin (Barc)* 122(10):361-364.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E y Grupo Periférico del ECEMC (2005): Consumo de tabaco durante el embarazo en España: Análisis por años, comunidades autónomas y características maternas. *Med Clin (Barc)* 124(3):86-92.
- NBDPN (National Birth Defects Prevention Network) (2004): Guidelines for conducting birth defects surveillance. Sever LE, ed. National Birth Defects Prevention Network, Inc. Atlanta GA.
- Rasmussen SA, Moore CA (2004). Public health approach to birth defects, developmental disabilities, and genetic conditions. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 125C:1-3.

IV.
ARTÍCULO ESPECIAL

RECETAS MÉDICAS PARA NUESTRO LENGUAJE ENFERMO CON UN PEQUEÑO GLOSARIO DE DUDAS Y DIFICULTADES INGLÉS-ESPAÑOL PARA DISMORFÓLOGOS, TERATÓLOGOS Y MÉDICOS AFINES

Fernando A. Navarro

Médico especialista y traductor médico. Cabrerizos (Salamanca).

Los organizadores de la Reunión del ECEMC correspondiente al año 2005, en Alicante, me piden para su *Boletín* una colaboración sobre los principales errores del lenguaje médico en español y el modo de evitarlos en las publicaciones médicas especializadas. Y con esta petición me ponen en un aprieto, porque nunca es plato de gusto asumir, entre colegas, la función de Pepito Grillo. Para que nadie pueda acusarme de señalar la paja en el ojo ajeno, además, no cometeré la osadía de corregir el lenguaje especializado de los dismorfólogos, de los genéticos clínicos o de los pediatras, sino que me limitaré a presentar, sin espíritu dogmático ninguno, una aproximación somera a los problemas fundamentales del español médico general, el que compartimos los médicos de todas las especialidades.

Veamos si lo consigo de forma satisfactoria.

Falsos errores del lenguaje médico

Lo primero que me interesa destacar es el concepto tan distinto de lo que constituye un error del lenguaje médico para quienes nos dedicamos de forma profesional a la redacción médica y para nuestros colegas de otras especialidades.

1. La cuestión del purismo a ultranza

He conocido a muchos médicos, por ejemplo, para quienes la corrección del lenguaje consiste, básicamente, en depurar nuestra lengua especializada de todo extranjerismo, de todo vocablo venido de fuera. Tienden a hacer sinónimos, pues, los conceptos de “corrección” y “casticismo”.

Y al hacerlo, olvidan que, en el terreno del lenguaje científico, el español es una lengua minoritaria y dependiente. Desde hace siglos, la lengua española no acuña términos científicos, sino que los toma de fuera. Para comprobarlo, basta con elaborar una lista apresurada de neologismos médicos acuñados durante el siglo xx: aerosol, angiotensina, anticodón, apoptosis, avitaminosis, bacitracina, biotecnología,

logía, calcitreína, cápside, colagenosis, coronavirus, densitometría, dornasa, ecografía, edetato, epoetina, estresante, excímero, feromonas, genómica, hibridoma, hipoalérgico, interferón, inviable, láser, leprechaunismo, linfocito, liofilización, lisosoma, masoquismo, neuroléptico, nistatina, noradrenalina, nucleótido, operón, ortorexia, penicilinas, pinocitosis, placebo, plásmido, príon, probiótico, proteínasa, ribosoma, robótico, sida, telecirugía, transgénico, transposón, travestismo, tripanosomosis, vipoma, virión y vitamina —a los que podríamos añadir sin esfuerzo otros ejemplos por millares— son todos ellos, sin excepción, términos especializados acuñados en el extranjero, y que nuestro idioma importó.

¿Cómo podríamos ser puristas —en el sentido peyorativo que hoy damos a esta palabra— los médicos, que nos servimos de un lenguaje formado, prácticamente en su totalidad, por vocablos de origen griego (arteria, embrión, síndrome), latino (absceso, médico, virus), árabe (alcohol, jaqueca, nuca), francés (chancro, pipeta, viable), inglés (esnifar, nistatina, vial), alemán (éster, mastocito, vaselina), italiano (belladona, pelagra, petequia), holandés (droga, escorbuto, esprue), portugués (albinismo, fetichismo, sarpullido), amerindio (curare, guanina, ipecacuana), asiático incluso (agar, beriberi, bezoar)?

2. La RAE como modelo de corrección lingüística en medicina

Muchos médicos de habla hispana parecen considerar como único criterio válido para su lenguaje especializado —que cuenta con veinticinco siglos de historia a sus espaldas— las decisiones de la Real Academia Española (RAE). Así, y por no citar más que un ejemplo, no es raro leer en letras de molde, y con la firma de un prestigioso especialista, que “aleatorizado no existe, pues tampoco existe aleatorizar” (1), y ello sólo porque ninguno de ambos términos viene recogido en el diccionario académico (2). Parece no concedérsele la mínima importancia, no sólo al uso, sino so-

bre todo al hecho de que 'aleatorizar' esté correctamente formado por un mecanismo neológico de sufijación verbal muy utilizado en el español médico (p. ej.: pasteurizar, heparinizar, liofilizar, hospitalizar, feminizar, inmovilizar, etc.), y que tanto el adjetivo 'aleatorio' como el sufijo verbal '-izar' sí estén registrados en el diccionario académico. Al fin y al cabo, tampoco están en el diccionario de la RAE palabras como 'duodenectomía' (pero sí 'duodeno' y '-ectomía'), 'cansadísimo' (pero sí 'cansado' e '-ísimo') ni 'librito' (pero sí 'libro' e '-ito'), y no por eso duda nadie de su existencia. Tampoco están admitidos por la RAE —ni tienen por qué estarlo—, vocablos tan frecuentes en medicina como 'embriopatía', 'perinatólogo', 'osteoblasto', 'olécra non', 'tuberculostático', 'ferropenia', 'salpingitis' u 'osteosarcoma'. De hecho, la última edición del diccionario académico contiene aproximadamente 85.000 entradas, mientras que el vocabulario médico actual debe de rondar, calculo, el medio millón de unidades léxicas.

Por otro lado, tampoco es raro dar con médicos que usan sin ningún rubor el adjetivo "inmune" como si fuera sinónimo de "inmunitario" sólo porque la RAE así lo admite desde 1992. Pasan por alto, al parecer, la conveniencia —por motivos de precisión y claridad— de seguir manteniendo en español la distinción tradicional entre los adjetivos 'inmune' (que no es atacable por ciertas enfermedades), 'inmunitario' (relativo a la inmunidad) e 'inmunológico' (relativo a la inmunología o ciencia que se ocupa del estudio de la inmunidad). Con lo que hablaremos, sí, de "niños inmunes" y "ratones inmunes", pero de "células inmunitarias" y "respuestas inmunitarias", o de "pruebas inmunológicas" y "estudios inmunológicos".

No cabe duda de que la restricción del lenguaje médico a los límites estrictos del diccionario académico supondría tal empobrecimiento de nuestro lenguaje especializado que imposibilitaría de todo punto la comunicación científica en español.

Las tres características fundamentales del lenguaje médico

¿Cuáles son, pues, —se preguntará el lector— los verdaderos errores del lenguaje médico?

Ante todo, conviene dejar sentado ya de entrada que el uso incorrecto del lenguaje en medicina no es una mera cuestión de purismo lingüístico, sino que afecta seriamente, por introducir graves imprecisiones y restar claridad, a nuestro lenguaje especializado.

El lenguaje médico, como todo lenguaje científico, no persigue fines estéticos, creativos, lúdicos ni recreativos —como sería el caso del lenguaje literario—, sino fines in-

formativos, didácticos y comunicativos. Por este motivo, los tres rasgos principales del lenguaje científico en general, y de la redacción médica en particular, son la veracidad, la precisión y la claridad; es decir, lo que se expresa en un texto científico no debe ser falso, ambiguo, incomprensible, chocante ni farragoso o pesado de leer. Los errores verdaderamente graves del lenguaje médico serán, pues, aquellos que atenten contra alguno de estos tres rasgos esenciales —veracidad, precisión y claridad— que deben caracterizar a todo lenguaje científico.

Véamoslos uno por uno con cierto detenimiento. Al hacerlo, retomaré en buena parte los argumentos que he utilizado ya en otra parte (3) y procuraré apoyarme, siempre que me sea posible, en ejemplos prácticos tomados de revistas científicas, libros de texto y publicaciones médicas en español.

1. Veracidad

A la hora de valorar la calidad de un texto literario, poco importa que lo dicho sea verdad, poco importa que don Quijote —por citar un ejemplo especialmente pertinente en este año del cuatricentenario— haya vivido alguna vez realmente o no en su lugar de La Mancha; en un texto científico, en cambio, es intolerable escribir que la semivida plasmática de la digoxina es de 4 horas si en realidad es de 35 horas. La veracidad, rasgo esencial de todo texto médico o científico que se precie, depende de dos factores.

En primer lugar, del hecho de que los datos comunicados se correspondan efectivamente con la realidad. Ello depende del método científico utilizado, del diseño experimental, de la muestra escogida, de los instrumentos de medida empleados o del análisis estadístico aplicado, pero no de cuestiones relativas a la redacción o el lenguaje, de modo que queda fuera de mi ámbito de interés para el presente artículo.

Lo que sí tiene que ver, y mucho, con la redacción y el lenguaje es el segundo factor que determina la veracidad de un texto científico: me refiero al hecho de que lo que aparece escrito en el texto corresponda exactamente a lo que el autor quiso en realidad decir. Porque esto, que parece una perogrullada, no está en absoluto garantizado en los textos médicos publicados en español. Para demostrarlo, comenzaré con un ejemplo especialmente llamativo y evidente:

[1] Mujer de 47 años, sin antecedentes de suicidio, que acude a la consulta por depresión endógena.

El sentido común más elemental nos dice que eso es lo que aparece escrito, sí, pero no lo que el autor quería de-

cir, porque toda persona con antecedentes de suicidio está muerta por definición, y lo tiene, pues, francamente difícil para acudir a un consultorio, aunque sea de psiquiatría. Es evidente que, donde dice "suicidio", el autor quería decir "tentativa de suicidio" o "intento de suicidio", que es muy distinto (4).

Un grupo especialmente frecuente de errores que atentan contra la veracidad de lo escrito y llevan a un autor a afirmar algo distinto de lo que pensaba es el formado por los errores atribuibles a la traducción literal de un texto escrito en otro idioma (generalmente el inglés). Lo cual, por cierto, no es de extrañar, pues es bien sabido que lo que en un idioma resulta correcto, preciso y claro, puede en otro idioma resultar incorrecto, vago o confuso si, por comodidad, prisas o ignorancia, el autor se queda con la primera traducción literal que se le ocurre. Compare el lector la siguiente frase inglesa con la traducción que se publicó en una revista española:

[2] A total of 46 cases have been reported since 1996, but WHO estimates that the actual figure is 10 times higher.

Un total de 46 casos han sido reportados desde 1996, pero la OMS estima que la cifra actual es 10 veces más alta.

A primera vista, parece que ambas frases vienen a decir más o menos lo mismo. Cuando lo cierto es que el traductor confundió el adjetivo inglés *actual* con su homógrafo español 'actual', y al hacerlo modificó de forma considerable el significado de la frase. En la frase original, de hecho, no se habla de la "cifra actual" (que en inglés sería *present figure*), sino de la "cifra real", que es muy distinto. Obsérvese qué diferente es lo que hubiera entendido el lector hispanohablante de haberse optado por la redacción correcta: "Se han notificado 46 casos desde 1996, pero la OMS calcula que la cifra real es diez veces mayor".

Me interesa destacar que este tipo de errores por traducción equivocada de términos ingleses no afecta sólo a los traductores, sino también, y quizás en mayor medida, a los médicos de habla hispana que escriben directamente en español, pero están acostumbrados a leer las publicaciones especializadas en inglés. De hecho, en el campo del lenguaje médico, todos cuantos escribimos en español somos hoy traductores aficionados, si bien a menudo lo somos de forma inconsciente. Y es fácil entender que un traductor aficionado está más expuesto que el profesional a los peligros de la traducción. Porque he traído el ejemplo de *actual*, pero lo cierto es que bien pudiera haber escogido muchísimos otros ejemplos de traducción engañosa. En la actualidad no es nada raro encontrar textos en los que el autor afirma al-

go que no pretendía decir sólo porque utiliza el término español 'urgencia' (en inglés, *emergency*) cuando lo que quiere decir es *urgency* (en español, 'tenesmo vesical'); o 'ántrax' (en inglés, *carbuncle*), cuando lo que quiere decir es *anthrax* (en español, 'carbunco'); o 'preservativo' (en inglés, *condom*), cuando lo que quiere decir es *preservative* (en español, 'conservante'); o 'pituitaria' (en inglés, *mucous membrane of nose*), cuando lo que quiere decir es *pituitary* (en español, 'hipófisis'); o 'timpanitis' (en inglés, *myringitis*), cuando lo que quiere decir es *tympanites* (en español, 'meteorismo'). Tan abundantes son estos términos ingleses de traducción engañosa, que con ellos no es que se pudiera escribir un grueso tomo, sino que de hecho lo tengo escrito ya. El lector interesado los encontrará por millares en el *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina* que menciono en el apartado 3, al final del artículo.

En otras ocasiones, se trata de términos que usamos tan a menudo, que no nos detenemos a pensar en qué medida pueden considerarse incorrectos, nos hacen decir algo distinto de lo que pensábamos decir, o pueden inducir a error al lector. Para ilustrar este aspecto, presento a continuación tres frases que muchos médicos considerarían absolutamente correctas.

[3] Se ha descrito nefrotoxicidad leve con afectación preferente del riñón derecho.

[4] El cerebro derecho controla los movimientos y la sensibilidad del lado izquierdo del cuerpo.

[5] Hipertensión arterial pulmonar con sobrecarga importante del corazón derecho.

Un análisis más detallado pone de manifiesto que la primera frase (ejemplo 3) no plantea problema alguno, pues tenemos efectivamente un riñón izquierdo y un riñón derecho. No sucede así en el caso del cerebro (ejemplo 4), puesto que los seres humanos no disponemos de un cerebro izquierdo y otro derecho, sino de un único cerebro —con dos hemisferios, sí, pero un único cerebro—. Parece evidente que lo que el autor pretendía decir era que el hemisferio derecho (o hemisferio cerebral derecho) controla los movimientos y la sensibilidad del lado izquierdo del cuerpo. Algo parecido sucede con la frase del ejemplo 5: no tenemos un corazón derecho y otro izquierdo, sino un sólo corazón formado por dos aurículas y dos ventrículos. Donde el autor de esta frase escribe "corazón derecho", quiere en realidad decir "cavidades derechas", "aurícula y ventrículo derechos" o "hemicardio derecho". Obsérvese que no se trata de una cuestión de purismo lingüístico, sino de utilizar de forma correcta y precisa el lenguaje especializado, máxime si tenemos en cuenta que hay quienes escriben también «corazón derecho» para referirse a la dextrocardia, con

el consiguiente riesgo de confusión para el lector. Y este uso de una misma expresión con dos significados distintos me lleva a enlazar directamente con el segundo punto de este apartado: el relativo a la precisión en el lenguaje científico.

2. Precisión

El lenguaje médico, como todo lenguaje científico, suele echar mano de términos muy precisos en busca siempre del ideal —inalcanzable— de la correspondencia biunívoca entre significantes y significados, de tal modo que cada concepto tenga una sola palabra para designarlo, y cada palabra designe un único concepto. Incurrimos en error de imprecisión cada vez que, disponiendo de un término preciso que no admite más que una interpretación, utilizamos otro más vago o polisémico que admite más de una interpretación distinta por parte del lector. Veámoslo de nuevo con un ejemplo real:

[6] El doctor Smith es uno de los mayores especialistas mundiales en la enfermedad del sueño.

¿En qué es realmente especialista este médico afamado? Por que en español hay quien llama “enfermedad del sueño” a la *sleeping disease* del inglés, enfermedad neurológica caracterizada por una irresistible tendencia a dormir durante el día, que tradicionalmente hemos llamado “narcolepsia”. Pero llamamos también “enfermedad del sueño” a la *sleeping sickness* del inglés, que puede aplicarse indistintamente a la tripanosomosis africana transmitida por las glosinas (“moscas tsé-tsé”) y a cualquier encefalitis que provoque somnolencia y letargo (muy especialmente, a la encefalitis letárgica de Von Economo). Si el tal doctor Smith del ejemplo es en realidad especialista en narcolepsia, en tripanosomosis africana o en encefalitis letárgica, ¿no hubiera sido preferible —en un texto científico— decirlo directamente así, y no esperar del lector que trate de adivinar de qué “enfermedad del sueño” estamos hablando, con la esperanza vana de que todos los lectores lo entiendan del mismo modo?

El riesgo de confusión cuando se utilizan términos imprecisos es evidente. Y no resulta difícil comprobarlo. En cierta ocasión presenté a quince médicos de España e Hispanoamérica un caso práctico para ver qué significado daban a la expresión “tasa de mortalidad infantil”. Supongamos que en un accidente de tráfico mueren cincuenta niños de 4 años cuando acudían en el autobús escolar a la guardería; ¿influirá esta tragedia en la tasa de mortalidad infantil de esa ciudad? Todos, sin excepción, me respondieron: “¡Hombre, por supuesto! ¿Cómo no va a influir? Un accidente así ha-

ce polvo las estadísticas sanitarias locales”. Repetí después la pregunta a otros quince médicos de habla inglesa, pero en relación con la expresión *infant mortality rate*; la respuesta fue absolutamente distinta que en el caso de sus colegas hispanohablantes: todos ellos afirmaron que un accidente así no afectaba a dicha tasa de mortalidad, puesto que los chavales de 4 años no son *infants* (lactantes), sino *children* (niños). La definición correcta, según los diccionarios especializados de epidemiología, corresponde al número de niños que mueren antes de cumplir los 12 meses por cada mil nacidos vivos. Como puede verse, el uso de un término preciso en inglés, como es *infant*, sirve a los científicos de habla inglesa para entender y manejar sin problemas este concepto epidemiológico, mientras que la traducción chapucera de *infant* por ‘infantil’ (que en español es el adjetivo habitual para expresar relación con los niños, y no con los lactantes), por muy consagrada que esté por el uso, sólo sirve en la práctica para confundir a los científicos de habla hispana y dificultarles el manejo con soltura del lenguaje especializado.

Es muy recomendable, desde luego, evitar en el lenguaje científico el uso de términos que admitan más de una interpretación si podemos sustituirlos por otros más precisos.

Obsérvese, por ejemplo, en qué dos sentidos tan distintos se utiliza el adjetivo ‘seguro’ en los dos ejemplos que expongo a continuación:

[7] Según los estudios clínicos realizados, la surbitona sódica (Surbitón Complex®) es eficaz y segura en el tratamiento de la esferocitosis hereditaria.

[8] En opinión de los especialistas, la píldora es el método anticonceptivo más seguro que se conoce.

En la primera de estas dos frases, parece evidente que el concepto de ‘seguridad’ corresponde al inglés *safety* y hace referencia a la ausencia o escasez relativa de efectos secundarios. Pero en la segunda frase (ejemplo 8), en cambio, el sentido común nos indica que no puede ser tal la interpretación, puesto que los anticonceptivos orales se cuentan entre los métodos anticonceptivos con más efectos secundarios, y ese ‘seguro’ debe corresponder más bien al inglés *sure*, en el sentido de ‘infalible’. Ahora bien, de igual modo que en inglés nadie usaría un mismo adjetivo para expresar conceptos tan diferentes, y distinguen claramente entre *safe* y *sure*, ¿no hubiera sido preferible en español recurrir a ‘inocuo’ para el primer caso y a ‘eficaz’ o ‘fiable’ para el segundo?

Porque en las frases de los ejemplos 7 y 8 el contexto, más o menos, nos permite deducir la acepción correcta en que se está usando un término impreciso; pero, ¿cómo habríamos de entender el ejemplo siguiente?

- [9] En los pacientes hipertensos es muy importante controlar la tensión arterial.

¿Qué quiere expresar exactamente el autor? ¿Que es muy importante medir periódicamente la tensión arterial (entendiendo el verbo 'controlar' como cuando decimos "todas las semanas me controlo la tensión en la farmacia")? ¿o que es muy importante normalizar las cifras tensionales (entendiendo el verbo 'controlar' como cuando decimos "desde que tomo las pastillas azules tengo la tensión bien controlada")? Porque la cosa, como puede comprobarse, cambia mucho.

Y me he limitado a presentar un caso relativamente sencillo. La situación puede agravarse mucho conforme se va repitiendo el término 'control' (y sus derivados) con mil y un significados de lo más diverso. Veamos a continuación un caso extremo, pero no irreal, pues si es cierto que raramente encontraremos tal abundancia de controles condensados en cinco líneas como yo lo expongo, no es raro encontrarlos salpicados en un artículo de tan sólo dos o tres páginas:

- [10] En un estudio controlado con placebo, se controlaron mensualmente las constantes en el grupo tratado y el grupo control. En el último control, realizado al cabo de 12 meses, la tensión arterial no se había controlado todavía en más de la mitad de los controles. Complicaciones observadas: alteraciones del control de la temperatura y hemorragias difíciles de controlar.

Compruébese cuánto más claro resulta este mismo texto si el autor se molesta en seleccionar, para cada concepto, un término más preciso:

- [11] En un estudio comparativo con placebo, se midieron mensualmente las constantes en el grupo tratado y el grupo de referencia. En la última revisión, realizada al cabo de 12 meses, la tensión arterial no se había normalizado todavía en más de la mitad de los testigos. Complicaciones observadas: alteraciones de la termorregulación y hemorragias difíciles de detener.

Hemorragias difíciles de detener, sí, o de restañar, o de cohibir, o de cortar... Porque de términos precisos no anda escaso el español —ni ningún otro gran idioma de cultura—; lo que hace falta es voluntad de expresar lo que uno desea decir de forma precisa y clara.

3. Claridad

La precisión, acabamos de verlo, se halla íntimamente ligada a la claridad, de tal modo que la mayor parte de los errores de imprecisión que hemos visto en el apartado anterior pueden considerarse asimismo como errores por falta de claridad. El mensaje de un texto científico debe llegar con claridad y sin esfuerzo al lector conocedor del lenguaje especializado.

Puede darse el caso, también, de que un texto resulte poco claro para el lector, aun habiéndose utilizado términos precisos, si se emplean construcciones sintácticas insólitas o inhabituales en nuestra lengua.

Dentro de los anglicismos sintácticos son bien conocidos el abuso de la voz pasiva perifrástica —que en español apenas se usa fuera de las traducciones del inglés, pues nuestro idioma muestra una preferencia muy marcada por las voces activa y pasiva refleja— y el abuso del gerundio sin valor adverbial. Se trata de dos errores frecuentes del lenguaje médico que aparecen comentados con detalle en cualquier texto de gramática española o en cualquier libro de estilo, por lo que no me detendré ahora a analizarlos (5).

Sí insistiré, en cambio, en la conveniencia de tomarse el tiempo necesario para escribir de forma ordenada y clara, así como para releer después lo escrito con el fin de comprobar que las palabras utilizadas siguen en cada frase el orden más lógico y claro. De lo contrario, el texto definitivo puede convertirse en una verdadera carrera de obstáculos donde, línea tras línea, el lector debe detenerse a pensar cuál es la relación que los distintos elementos de cada frase guardan entre sí. Veamos varios ejemplos relativamente sencillos:

- [12] Los médicos de atención primaria siguen recetando en nuestro medio asociaciones de fármacos contra las jaquecas prohibidas por el Ministerio de Sanidad.
 [13] La enferma presenta un dolor punzante en el flanco izquierdo cuando duerme desde hace más de tres años.
 [14] Hemos investigado el uso de los medicamentos de venta en farmacias que contienen litio.

¿Farmacias que contienen litio? ¿Una enferma que duerme desde hace más de tres años? ¿Jaquecas prohibidas por el Ministerio de Sanidad? Aunque es forzoso reconocer que al menos esto último podría estar francamente bien, el lector necesita en todos estos casos dar un par de vueltas a cada frase hasta caer en la cuenta de que lo que el autor realmente quería decir es "asociaciones de fármacos prohibidas por el Ministerio de Sanidad", "dolor punzante desde hace más de tres años", y "medicamentos que contienen litio". Un texto literario puede en ocasiones buscar

expresamente que el lector se detenga en un determinado pasaje para analizarlo con detalle y paladear todas sus posibles interpretaciones y evocaciones, pero no es eso lo que se espera de un texto científico, que debe transmitir de forma clara y directa un mensaje concreto.

Y en los ejemplos 12 a 14 se trata de oraciones relativamente sencillas, sin apenas complicaciones sintácticas. El riesgo de generar locuciones confusas, embarulladas o incomprensibles es tanto mayor cuanto más larga sea la frase que uno pretende escribir. En los textos científicos, pues, es muy recomendable recurrir en lo posible a frases cortas y sencillas, y echar mano con frecuencia del punto o el punto y coma para no embutir más de una o dos ideas por oración. Sólo quienes dominan a la perfección los recursos gramaticales de la propia lengua son capaces de salir airoso del reto que supone redactar de forma clara e inteligible una frase con más de sesenta palabras, como las que uno encuentra en las revistas especializadas con mucha más frecuencia de lo que considero deseable. En estos casos, lo más probable es que el autor embrolle de tal manera el hilo informativo, mediante el socorrido recurso de ir engarzando una tras otra —mediante gerundios o frases de relativo— las distintas ideas que desea expresar, que el lector se pierda ya en la segunda línea de la frase y se vea incapaz de entender qué dice realmente esa frase, por más veces que pruebe a leerla y releerla todo lo despacio que se quiera. Es lo que ha sucedido, a modo de ejemplo, en la frase que copio a continuación y no precisa, creo, de más comentarios.

[15] Investigando el grado de control o no de las cifras tensionales en el grupo de los pacientes con insuficiencia cardíaca hipertensos, hemos observado los mismos o parecidos datos que en el grupo general, estando con cifras de 140 mmHg o más de tensión arterial sistólica o tensión arterial diastólica de 90 mmHg o más el 27% del grupo total, el 38% de los atendidos por médicos de atención primaria o médicos de consultorio privado no especialistas y el 46% de los tratados por cardiólogos o médicos especialistas en el ámbito hospitalario en núcleos urbanos con cien mil habitantes o más de nuestra encuesta.

Otras características del lenguaje médico

Está claro que el lenguaje científico no se agota en la veracidad, la precisión y la claridad. Existen muchas otras características secundarias del lenguaje científico que no puedo, por motivos de espacio, detenerme a comentar aquí. Sí lo haré, en cualquier caso, con una de las más conocidas: la brevedad o concisión.

Digo que la concisión es una de las características más conocidas del lenguaje científico porque, al ser el inglés, con mucho, el más conciso de todos los idiomas modernos, son muchos los científicos convencidos de que el lenguaje científico debe ser, ante todo, conciso. Y no es así.

Baste para demostrarlo un conocido refrán castellano: “Lo bueno, si breve, dos veces bueno”. Más breve que él es este otro que me invento yo ahora: “Lo breve, dos veces bueno”; pero nadie dirá que es mejor que el refrán tradicional, y ello por una sencilla razón: es más breve, sí, pero es falso. De igual manera, la concisión es encomiable en un lenguaje científico, pero siempre que no atente contra ninguna de sus tres características primordiales: veracidad, precisión y claridad. Por eso, nuestro lenguaje especializado está plagado de términos polisilábicos como ‘acrocefalosindactilia’, ‘gastroduodenoyunoplastia’, ‘electroencefalográficamente’, ‘osteochondrodisplasia’, ‘hepatoesplenomegálico’ o ‘esternocleidomastoideo’, que no son nada concisos, pero sí extraordinariamente precisos e informativos. ‘Esternomastoideo’ es, qué duda cabe, bastante más corto que ‘esternocleidomastoideo’, pero no tan apropiado para la comunicación científica porque nos informa sólo de la inserción de este músculo en el esternón y en la apófisis mastoideas, pero no de su inserción en la clavícula (griego *kleidós*, clavícula).

De forma parecida, quienes escriben ‘linfopoyesis’ en lugar de ‘linfocitopoyesis’ por considerarlo más breve deberían pararse a pensar que la linfopoyesis es la formación de tejido linfoide, y no debemos confundirla con la formación de linfocitos o linfocitopoyesis; igual que tampoco conviene confundir la trombopenia (escasez de trombos) con la trombocitopenia (escasez de trombocitos o plaquetas). Y es que llamar ‘polio’ a la poliomielitis puede ser admisible en el lenguaje coloquial, igual que hacemos con ‘bici’, ‘cole’, ‘boli’ o ‘dibus’, pero aporta muy poco a un texto científico escrito, máxime si tenemos en cuenta que la polio es en castellano ya una planta arborescente de la familia de las labiadas, utilizada en farmacia.

Buen ejemplo de que la brevedad no debe primar sobre la claridad del texto es la cuestión de las siglas y su abuso en los textos médicos contemporáneos. Es difícil imaginar algo más breve que una sigla, pero es bien sabido que, si las siglas no se usan con cuidado, los textos resultantes pueden llegar a ser crípticos, como sucede en el siguiente pasaje, extraído de una publicación real y que incluso un reumatólogo tardaría algunos minutos en poder descifrar completa y satisfactoriamente.

[16] Son datos característicos de la ACJ el aumento marcado de VSG y la PCR, mientras que el FR, ANA y HLA B27 son negativos. La artritis predomina en EEII, pudiendo

afectar rodillas, caderas, tobillos, MTF, IFP e IDF, con disminución del ROM articular. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con EAJ, APJ, la artritis de la EII y la AR. En cuanto al Tto., los fármacos más utilizados son AAS, otros AINES y, si la clínica no cede en 6 meses, FARAL.

Usadas sabiamente —definidas entre paréntesis la primera vez, no en número mayor de cuatro o cinco por artículo, y sólo para sustituir palabras o expresiones verdaderamente largas y que se repitan por lo menos cuatro veces a lo largo del artículo—, las siglas aportan un ahorro de tiempo considerable para el lector sin merma de la claridad del mensaje. Pero el abuso de las siglas, o su uso de forma anárquica, acabamos de verlo, únicamente permite ahorrar unos segundos al autor —que es uno solo—, mientras que a cada lector —y son millares— puede llegar a hacerle perder decenas de minutos, cuando no se queda finalmente sin descifrar el significado real de una o más siglas utilizadas.

Pero si es verdad que la concisión no debe primar sobre la precisión o la claridad, también es cierto que, una vez garantizadas éstas, la concisión es ciertamente un rasgo deseable del lenguaje científico. Como decíamos más arriba: lo bueno, si breve, dos veces bueno. El lenguaje médico, en efecto, suele huir de los pleonasmos o redundancias, que buscan decir con dos o más palabras algo que hubiera podido expresarse perfectamente con una sola. Veamos una redundancia tan frecuente en los textos médicos, que ya pocos autores la perciben:

[17] Ante la posibilidad de utilizar este fármaco durante el embarazo, el médico debe sopesar cuidadosamente los beneficios previstos para la madre y los posibles riesgos para el feto.

Si los riesgos —al igual que los peligros— no son nunca, por definición, seguros, es evidente que el riesgo para el feto tiene que ser por fuerza sólo “posible”, sin necesidad de especificarlo. Otros pleonasmos frecuentes en los textos médicos son “exantema cutáneo” (el exantema es, por definición, una erupción cutánea; de aparecer en una mucosa, por ejemplo, ya no se llamaría “exantema”, sino “enanema”), “histología microscópica” (o escribimos “histología” o escribimos “anatomía microscópica”, pero la expresión “histología microscópica” es redundante), “sensibilidad barestésica” (o escribimos “barestesia” o escribimos “sensibilidad bárica”, pero la expresión “sensibilidad barestésica” es redundante) y “células hepatocíticas” (o escribimos “hepatocitos” o escribimos “células hepáticas”, pero la expresión “células hepatocíticas” es redundante).

En los autores noveles suele apreciarse una tendencia muy pronunciada no sólo al pleonismo, sino también a la vaguedad, al exceso de palabras innecesarias y frases hechas, a lo superfluo, al artificio excesivo, al lenguaje rebuscado y sobrecargado, a la afectación pedante, al amontonamiento de ideas intrascendentes: a la retórica verborreica, en definitiva. Es fácil caer en la trampa de imaginar que una frase cargada de expresiones grandilocuentes y atiborrada de ideas secundarias refuerza la idea principal que pretende transmitir, cuando en realidad la debilita por distraer la atención del lector y oscurecer el mensaje. El último ejemplo que completa este artículo ilustra bien el estilo rebuscado y grandilocuente que traiciona al principiante en las lides de la redacción científica:

[18] Además de todo lo descrito con anterioridad en los párrafos precedentes, en lo concerniente a este tema creemos que puede tener también algún interés comentar el siguiente de los hallazgos constatados: de un total de 67 personas embarazadas de sexo femenino que fueron estudiadas por nuestro equipo de investigación, se observó en muchos casos, pero no en todos, que más del 50 por ciento de aquéllas presentaban un incremento de la secreción producida en los tubos bronquiales con respecto a los valores previos determinados.

Esta frase, que en su versión original cuenta nada menos que con 84 palabras, viene a querer decir más o menos algo que muy bien podría haberse dicho con tan sólo 14, y de forma mucho más clara: “La secreción bronquial aumentó en más de la mitad de las 67 embarazadas estudiadas”.

Con un poco de experiencia, voluntad, aplicación y sentido común, nadie debería tener grandes dificultades para pasar de un estilo rebuscado, ambiguo, incomprensible, farragoso, abstruso o pesado de leer a un estilo directo, sencillo, preciso, claro y conciso.

Para saber más

Con lo apuntado en los tres apartados precedentes, tiene el lector suficiente, me parece, para atisbar algunas de las características básicas de la redacción científica en general, y de la redacción médica en particular, pero no crea nadie que con esto esté todo dicho. El médico interesado en la redacción y el lenguaje médicos no ha hecho en realidad, con estas páginas, más que comenzar.

Para dominar al dedillo todos los recursos léxicos, sintácticos y de estilo que nos ofrece la estructura maravillosa de la lengua —ya sea la nuestra o cualquier otra—, haría fal-

ta toda una vida de dedicación exclusiva, y ni tan siquiera así. De hecho, son muchos los grandes escritores de todos los tiempos que, tras más de medio siglo aferrados a la pluma, admiten no dominar todavía las posibilidades estilísticas de su propia lengua, y se confiesan aún aprendices del oficio de escritor.

Como ayuda inicial en esta tarea de aprendizaje que habrá de prolongarse de por vida, ofrezco al lector curioso un puñado de libros y publicaciones que pueden ser de utilidad para cualquier médico interesado en el uso de nuestro lenguaje especializado.

1. Algunos libros y publicaciones interesantes en español (1990-2005)

- ALPÍZAR CASTILLO, Rodolfo: *El lenguaje de la medicina: usos y abusos* (2.ª edición). Salamanca: Clavero, 2005.
- DAY, Robert A.: *Cómo escribir y publicar trabajos científicos* (2.ª edición; traducido del inglés por Miguel Sáenz y el servicio editorial de la OPS). Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1996.
- DÍAZ ROJO, José Antonio, coord.: *Lenguaje y medicina* [número monográfico]. *Médico Interamericano* (Nueva York), 2001; 20 (1).
- GUTIÉRREZ RODILLA, Bertha: *La ciencia empieza en la palabra. Análisis e historia del lenguaje científico*. Barcelona: Península, 1998.
- LOCUTURA, Jaime (coord.): *De la idea a la palabra. Cómo preparar, elaborar y difundir una comunicación biomédica*. Barcelona: Permanyer, 2003.
- LÓPEZ PIÑERO, José M.ª; TERRADA FERRANDIS, M.ª Luz: *Introducción a la terminología médica* (2.ª edición). Barcelona: Masson, 2005.
- MARTÍNEZ DE SOUSA, José: *Manual de estilo de la lengua española* (2.ª edición). Gijón: Trea, 2001.
- MEDICINA CLÍNICA. *Manual de estilo para publicaciones biomédicas*. Barcelona: Doyma, 1993.
- NAVARRO, Fernando A.: *Traducción y lenguaje en medicina* (2.ª edición). Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1997.
- ORDÓÑEZ GALLEGU, Amalio: *Lenguaje médico. Estudio sincrónico de una jerga*. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, 1992.
- ORDÓÑEZ GALLEGU, Amalio: *Lenguaje médico. Modismos, tópicos y curiosidades*. Madrid: Noesis, 1994.
- PUERTA LÓPEZ-CÓZAR, José Luis; MAURI MÁZ, Assumpta: *Manual para la redacción, traducción y publicación de textos médicos*. Barcelona: Masson, 1995.

2. Panace@: Boletín de Medicina y Traducción

La lista de debate MedTrad (<www.rediris.es/list/info/medtrad.es.html>), integrada por casi tres centenares de traductores médicos, redactores científicos, terminólogos, académicos, correctores, investigadores científicos, profesores universitarios y otros profesionales europeos y americanos interesados por las cuestiones relativas al lenguaje médico en español, dispone de un escaparate en la interred (<www.medtrad.org>) con diversos contenidos de acceso libre. Destaca entre ellos *Panace@: Boletín de Medicina y Traducción*, primera revista del mundo dedicada de forma monográfica al estudio del lenguaje de la medicina en todos sus aspectos.

Con veinte números publicados desde septiembre del 2000, más de 1.600 páginas de letra prieta y menuda, 160 firmas prestigiosas de más de veinte países, y centenares de artículos interesantes en varios idiomas, *Panace@* ofrece a cuantos se interesan por el lenguaje especializado de la medicina una colección impresionante de glosarios y artículos originales sobre los aspectos más diversos del lenguaje científico: terminología, nomenclaturas normalizadas, etimología, lexicografía especializada, neología, cuestiones sintácticas y de estilo, política lingüística, documentación, nuevas tecnologías, etcétera.

Los lectores interesados pueden consultar de forma libre y gratuita los veinte números de *Panace@* publicados hasta la fecha en: <www.medtrad.org/panacea.html>.

3. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina

Cada año se acuñan en inglés neologismos médicos por millares, que hemos de importar rápidamente en español con la máxima precisión, claridad, rigor y corrección si queremos que nuestro idioma siga siendo útil como lengua de cultura y nos permita expresar el mundo que nos rodea, así como las hipótesis científicas que pretenden explicarlo. Y es ésta tarea ardua donde las haya, como bien sabemos los traductores médicos y los redactores científicos profesionales. No suelen ser conscientes de ello, empero, muchos médicos en ejercicio, convencidos de que para poder traducir decentemente al español cualquier texto inglés de medicina basta con haber estudiado inglés un par de años y tener a mano un diccionario de bolsillo.

Consciente de que los diccionarios médicos al uso se le quedan cortos al médico de hoy, en el año 2000 publiqué un *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina* en el que comentaba con detalle miles de palabras y expresiones inglesas de traducción difícil o engañosa, co-

mo *anion gap*, *bypass*, *evidence-based medicine*, *managed care*, *natural killer cell*, *oxidative stress*, *programmed cell death*, *screening*, *stent* o *Western blot*. Cinco años después, acabo de publicar —está recién llegada a las librerías— la segunda edición de esta obra, revisada, corregida y considerablemente ampliada:

- NAVARRO, Fernando A.: *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina* (2.ª edición). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2005.

Dado que, según dicen, para muestra vale un botón, de entre las más de 40.000 entradas que incluye mi diccionario en su segunda edición, selecciono para los lectores del *Boletín del ECEMC* tres docenas de términos que pueden resultar interesantes para pediatras, ginecólogos, perinatólogos, genéticos clínicos y otros médicos interesados por la dismorfología, la teratología o las anomalías congénitas. Van a continuación para quien puedan interesar (6):

abortion. [Gine.]

1 Esta palabra inglesa se utiliza generalmente con el sentido de ‘aborto provocado’ (“interrupción voluntaria del embarazo”); para el aborto espontáneo o natural, en inglés se prefiere el término *miscarriage*. Así, la locución *to have an abortion* no significa ‘tener un aborto’ (*to have a miscarriage*) sino ‘abortar’ en el sentido de ‘hacerse abortar’. Tampoco debemos extrañarnos, pues, si un médico pregunta *Have you ever had a miscarriage?* y acto seguido *Have you ever had an abortion?*

En el lenguaje coloquial, el aborto provocado (*abortion*) corresponde en inglés a *to do away with a baby*, mientras que el aborto espontáneo (*miscarriage*) corresponde a *to lose a baby*.

2 Forma parte de varias expresiones de traducción difícil o engañosa: *artificial abortion* (aborto provocado), *complete abortion* (aborto consumado), *criminal abortion* (aborto ilegal, delito de aborto), *elective abortion* o *induced abortion* (aborto provocado), *infected abortion* (aborto séptico), *missed abortion* (aborto retenido), *threatened abortion* (amenaza de aborto), *unlawful abortion* (aborto ilegal).

abortus. [Gine.]

No es ‘aborto’ (*abortion*), sino ‘feto inviable’ o ‘engendro’.

alkaptonuria. [Ped.]

Cuando, a principios del siglo xx, Archibald Garrod identificó esta enfermedad, primera metabolopatía congénita conocida, la llamó con toda lógica *alkaptonuria*, pues se caracterizaba por la acumulación en la orina de

una sustancia que entonces llamaban *alkaptone* o *alkapton body*, pero que hoy conocemos como ‘ácido homogentísico’. Si el lenguaje de la medicina fuera lógico, esta enfermedad debería llamarse hoy ‘homogentisuria’, pero en la práctica se ha quedado con su antiguo nombre: ‘alcaptonuria’. Y nos es muy útil este nombre arcaico, pues así podemos distinguir perfectamente entre *alkaptonuria* (‘alcaptonuria’: metabolopatía congénita por deficiencia de la enzima homogentisato-1,2-dioxigenasa) y *homogentisuria* (‘homogentisuria’: eliminación de ácido homogentísico en la orina, signo destacado de la alcaptonuria).

amnion. [Gine.]

En español no decimos “amnion” ni “amnión”, sino ‘amnios’. El adjetivo correspondiente no es “amniónico” ni “amniósico”, sino ‘amniótico’ (en inglés, *amnionic* o *amniotic*).

La expresión *dropsy of amnion* significa ‘polihidramnios’ (mejor que la forma habitual «hidramnios»; → HYDRAMNION).

antenatal. [Gine.]

1 [a.] El adjetivo inglés *antenatal* se utiliza para designar lo que sucede durante el embarazo, antes del parto, sobre todo en relación con el feto (compárese con → ANTEPARTAL). En español no decimos “antenatal”, sino ‘prenatal’; *antenatal care* (higiene del embarazo, asistencia prenatal), *antenatal diagnosis* (diagnóstico prenatal), *antenatal examination* (reconocimiento prenatal), *antenatal screening* (reconocimiento prenatal o detección prenatal sistemática, según el contexto), *antenatal sex determination* (determinación prenatal del sexo).

2 [s.] Es frecuente el uso de *antenatal* (forma abreviada de *antenatal examination*) como sustantivo en el sentido de ‘reconocimiento prenatal’.

APGAR. [Ped.]

Muchos médicos de habla inglesa escriben de forma incorrecta APGAR, como si Apgar fuera una sigla, cuando en realidad es el apellido de la anestesista neoyorquina Virginia Apgar (1909-1974), quien en 1953 propuso un método rápido y sencillo para determinar el estado general de un recién nacido inmediatamente después del parto, que hoy usan los pediatras de todo el mundo. La difusión alcanzada por su método fue tal, que entre los pediatras estadounidenses se difundió ampliamente un epigrama nemotécnico APGAR para facilitar la memorización de los cinco elementos básicos de que consta la prueba de Apgar: color de la piel (A de *appearance*), frecuencia cardíaca (P de *pulse*), reflejos (G de *grimace*),

tono muscular (*A* de *activity*) y respiración (*R* de *respiration*).

Téngase ello en cuenta a la hora de traducir expresiones inglesas como *APGAR score* o *APGAR test* (índice de Apgar o prueba de Apgar, según el contexto).

category X drug. [*US; Farm.*]

Las traducciones literales 'droga de categoría X' y 'medicamento de categoría X' suelen ser poco informativas en los países de habla hispana, donde por lo general es preferible utilizar expresiones más claras, como 'fármaco contraindicado en el embarazo' o 'medicamento con efectos teratógenos confirmados'.

En los Estados Unidos, la FDA o Dirección Federal de Fármacos y Alimentos clasifica a los fármacos en cinco categorías según su actividad teratogena y el riesgo que suponen durante el embarazo:

"Category A" corresponde a fármacos para los que se dispone de estudios clínicos comparativos bien diseñados sin que se haya logrado demostrar ningún riesgo teratogénico en las embarazadas (p. ej.: vitamina C y hierro en las dosis recomendadas).

"Category B" corresponde a fármacos para los que no se ha demostrado riesgo teratogénico en los animales, pero todavía no se han investigado a fondo en embarazadas, o fármacos para los que se han observado en los animales efectos teratógenos no confirmados en estudios comparativos con embarazadas (p. ej.: paracetamol, eritromicina).

"Category C" corresponde a fármacos para los que se ha demostrado riesgo teratogénico en los animales y todavía no se han investigado a fondo en embarazadas, o fármacos para los que no existen todavía estudios comparativos ni en los animales ni en embarazadas (p. ej.: cetoconazol, podofilina).

"Category D" corresponde a fármacos con riesgo teratogénico en el ser humano, pero cuyos beneficios terapéuticos demostrados pueden justificar su uso en el embarazo por superar claramente al riesgo para el embrión o el feto (p. ej.: metotrexato para el tratamiento de una neoplasia maligna potencialmente mortal para la que no existe otro tratamiento eficaz más inocuo).

"Category X", por último, corresponde a fármacos con riesgo teratogénico demostrado en el ser humano que supera claramente a sus posibles beneficios terapéuticos (p. ej.: talidomida, isotretinoína).

cerebral palsy. [*Neur.*]

Obsérvese que en inglés suelen distinguir claramente entre *cerebral paralysis* ('parálisis cerebral'; es decir, cualquier parálisis de origen cerebral) y *cerebral palsy* ('pa-

rálisis cerebral infantil': trastorno motor secundario a un daño cerebral intrauterino o durante el parto). Por motivos de claridad y precisión, recomiendo evitar en español el uso de la expresión genérica 'parálisis cerebral' en el sentido específico de 'parálisis cerebral infantil', que se ve con frecuencia por influencia del inglés.

chromosomal. [*Gen.*]

Según lo comentado en → -SOMAL, el adjetivo castellano derivado de 'cromosoma' no es "cromosomal", sino 'cromosómico'; *chromosomal aberration* (aberración cromosómica), *chromosomal damage* (lesión cromosómica o lesiones cromosómicas, según el contexto), *chromosomal puffs* (abultamientos [o engrosamientos] cromosómicos).

code for, to. [*Gen.*]

En el lenguaje de la genética se ha usado muchísimo el verbo *to code* (o *to encode*) en relación con el gen que contiene la información necesaria para sintetizar una proteína determinada. En español hubiéramos podido encontrar una traducción más apropiada, desde luego, pero podemos considerar ya sancionado el uso de 'codificar' en este sentido. Obsérvese, en cualquier caso, que el verbo inglés *to code* rige la preposición *for*, mientras que 'codificar' es en español un verbo transitivo que no rige preposición ninguna; la forma correcta en español, pues, no es «codificar para» ni «codificar a», sino 'codificar' a secas: *So-and-so gene codes for So-and-so protein* (el gen fulano de tal codifica la proteína mengana de cual).

conceptus. [*Gine.*]

No es 'concepto' (*concept*), sino lo que los médicos de habla hispana suelen llamar 'producto de la concepción' (o, más raramente, 'fruto de la concepción'). Designa el conjunto de todas las estructuras derivadas del cigoto desde el momento de la fecundación del óvulo hasta el nacimiento del nuevo ser. Con frecuencia, el contexto permite su traducción por un término más preciso, como 'cigoto' (óvulo fecundado), 'embrión' o 'feto', según lo comentado en → *fetus*, pero sin olvidar que en el concepto de *conceptus* están incluidas asimismo las membranas extraembrionarias.

congenital absence. [*Ped.*]

En los textos médicos escritos en español, para indicar la ausencia congénita de un órgano es muchísimo más frecuente 'agenesia' que el circunloquio 'ausencia congénita'; *congenital absence of one kidney* (agenesia renal unilateral).

disability.

1 En 1992, la RAE admitió el anglicismo ‘discapacidad’, que en muchos casos puede traducirse por ‘incapacidad’ o ‘invalidez’; *civil disability* (incapacidad jurídica, incapacidad legal), *disability benefit* (prestación de invalidez), *disability insurance* (seguro de invalidez), *learning disability* (dificultad de aprendizaje), *legal disability* (incapacidad jurídica), *occupational disability* (incapacidad laboral), *partial disability* (incapacidad parcial, incapacidad relativa), *physical disability* (invalidez o incapacidad física).

Parecidas consideraciones cabe hacer en relación con todos sus derivados, como *disabled* (inválido o incapacitado), *disablement* (inhabilitación, minusvalía, incapacidad o invalidez, según el contexto) o *disabling* (incapacitante). *Osteoarthritis is a disabling rather than a killing disease* (la artrosis es una enfermedad más incapacitante que mortal); *This seat is reserved for disabled persons* (este asiento está reservado para minusválidos); *disabled ex-service men* (mutilados de guerra), *disabling consequences* (consecuencias incapacitantes), *disabling disease* (enfermedad incapacitante), *permanently disabled* (incapacidad permanente).

2 En 1980, la OMS publicó su *International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps (ICIDH)*, cuya traducción oficial al español apareció en 1983 con el título “Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías” (CIDDM). En esta clasificación, se establece una distinción clara entre *impairment* (en español ‘deficiencia’: “toda pérdida o anormalidad de una estructura o función psicológica, fisiológica o anatómica”), *disability* (en español, ‘discapacidad’: “toda restricción o ausencia—debida a una deficiencia—de la capacidad de realizar una actividad en la forma o dentro del margen que se considera normal para un ser humano”) y *handicap* (en español, ‘minusvalía’ o ‘desventaja’: “situación desventajosa para un individuo determinado, consecuencia de una deficiencia o de una discapacidad, que limita o impide el desempeño de un rol que es normal en su caso—en función de su edad, sexo y factores sociales y culturales—”). Según esto, no toda deficiencia supone discapacidad, ni toda persona con deficiencia o discapacidad se encuentra en una situación de desventaja que se pueda definir como minusvalía.

Esta clasificación internacional, sustituida en mayo del 2001 por la *International Classification of Functioning, Disability and Health* o *ICF* (en español, ‘Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud’, CIF), ha tenido gran aceptación en el ámbito especializado de las minusvalías.

En el lenguaje coloquial, en contextos menos especializados y en la mayoría de las especialidades médicas, no obstante, sigue siendo frecuente el uso confuso de *impairment*, *disability* y *handicap*, como puede comprobarse en → *impairment*¹, → *disability*¹ y → *handicap*¹.

family tree. [Gen.]

En español no decimos “árbol familiar”, sino ‘árbol genealógico’; *family study* (estudio genealógico).

fertilization (o *fertilisation*). [Gine.]

En español llamamos ‘fétil’ a la tierra que produce mucho; ‘fecundar’, en cambio, es unirse el elemento reproductor masculino al femenino para dar origen a un nuevo ser. Así, en ginecología y embriología no decimos “fertilización”, sino ‘fecundación’. *The female egg is fertilized by the male sperm* (el espermatozoide masculino fecunda el óvulo femenino); *artificial fertilization* (fecundación artificial), *to fertilize* (fecundar), *fertilized egg* o *fertilized ovum* (cigoto, óvulo fecundado), *fertilizing drugs* (fecundativos), *in vitro fertilization* o *IVF* (fecundación *in vitro*).

*Nota: Para quienes otorguen primacía al criterio de frecuencia de uso, puede ser interesante saber que, debido a la presión del inglés, el empleo de «fertilización» en el sentido de ‘fecundación’ está en español tan difundido en la práctica que son pocos los revisores que se atreven a corregirlo en un texto para publicación.

fertilization age. [Gine.]

Para referirse a la edad del embrión o del feto, los ginecólogos españoles no hablan de “edad desde la fecundación”, sino de ‘edad gestacional’. En realidad, no son sinónimos estrictos, puesto que la edad gestacional suele medirse, de forma incorrecta, no desde el momento de la fecundación, sino desde el inicio de la última menstruación.

No debe confundirse con *fertility age*, que es la ‘edad fecunda’ o ‘edad de procrear’ de una mujer (desde la menarquia hasta la menopausia).

fetus (o *foetus*). [Gine.]

En inglés se utiliza a menudo la palabra *fetus*, de forma incorrecta, con el sentido de ‘embrión’. Si hace referencia al fruto de la gestación durante los dos primeros meses de embarazo, en español es preferible traducirlo por ‘embrión’. Su traducción por ‘feto’ sólo es correcta a partir del tercer mes del embarazo (o, para algunos autores, a partir de la sexta semana del embarazo). Es también importante recordar que, en el instante en que co-

mienza su vida extrauterina, deja de ser 'feto' y se convierte en 'recién nacido'.

FLK. [Ped.]

Sigla jergal de *funny-looking kid*, muy frecuente en el lenguaje hablado, pero no en el escrito (por considerarse peyorativa). Puede aplicarse a cualquier dismorfia facial (o craneofacial) —desde el labio leporino hasta el síndrome de Apert, pasando por la craneosinostosis, el síndrome de Crouzon o la neurofibromatosis—, pero en los textos médicos actuales suele verse sobre todo con el sentido de 'dismorfia facial (o craneofacial) inespecífica'; es decir, cualquier anomalía o deformidad facial (con frecuencia asociada a retraso mental o del desarrollo) que no se considera característica de ninguna enfermedad o síndrome concretos.

genethics. [Gen.]

1 Juego de palabras por fusión de *genetics* (genética) con *ethics* (ética), para evitar la cacofonía de *genetic ethics* a la hora de designar la rama de la bioética que se ocupa de las cuestiones éticas planteadas por la genotecnología (o ingeniería genética) y los modernos avances de la genómica, el genodiagnóstico y la genoterapia.

En español, la cacofonía aliterativa "ética genética" podría evitarse con el juego de palabras 'gen-ética' (donde el guión serviría para impedir confusiones con la genética), pero resulta más forzado que en inglés. Prefiero echar mano del prefijo 'geno-', de amplio uso en medicina, y formar el neologismo 'genoética'. No debe confundirse, pues, la genética (en inglés, *genetics*) con la genoética (en inglés, *genethics*).

2 La diferencia existente entre *genethics*, *bioethics*, *biomedical ethics*, *medical ethics* y *ethics* se explica en → BIOETHICS².

genetic mutation. [Gen.]

Desde un punto de vista puramente teórico, son claras las diferencias existentes entre *genetic* o *genetical* ('genético', relativo a la genética), *gene* o *genic* ('génico', relativo a los genes) y *genome* o *genomic* ('genómico', relativo al genoma). En la práctica, sin embargo, muchos científicos utilizan, tanto en inglés como en español, los adjetivos 'génico', 'genético' y 'genómico', así como el prefijo 'geno-', como si fueran sinónimos.

El riesgo de confusión que se genera así es evidente. Obsérvese, a modo de ejemplo, que existen diversos tipos de *genetic mutations* ('mutaciones genéticas'), como las *gene mutations* ('mutaciones génicas', por cambio en la secuencia de bases de un gen o transformación de un alelo en otro), las *chromosome mutations* ('mutaciones

cromosómicas', por modificación estructural de un cromosoma) y las *genome mutations* ('mutaciones genómicas', por modificación del número de cromosomas en el genoma de un organismo).

geneticist. [Gen.]

Según la RAE, el especialista en genética no se llama "geneticista", sino "genetista" (vocablo admitido en 1984); en mi opinión, no obstante, la forma correcta debería ser 'genético' (admitido ya también por la RAE desde el 2001, si bien sigue recomendando la forma "genetista"). Tradicionalmente, los nombres de oficio derivados de ciencias cuyo nombre termina en '-ica' se forman en español con la terminación '-ico', independientemente de la terminación que adopten en inglés: de 'física', 'físico' (en inglés, *physicist*); de 'química', 'químico' (en inglés, *chemist*); de 'botánica', 'botánico' (en inglés, *botanist*); de 'informática', 'informático' (en inglés, *informatician*); de 'mecánica', 'mecánico' (en inglés, *mechanic*). El hecho de que estos sustantivos sean idénticos a los correspondientes adjetivos no debería preocupar a los médicos, habituados a distinguir sin problemas entre 'un médico' y 'un acto médico', por ejemplo, o entre 'una médica' y 'una intervención médica'. Véase también → -IST y → GENOMIST.

heritable. [Gen.]

1 Obsérvese que en inglés distinguen claramente entre *hereditary* (transmitido genéticamente) y *heritable* (que puede heredarse genéticamente), mientras que en español disponemos de un mismo adjetivo, 'hereditario', para expresar ambos conceptos; *heritable trait* (rasgo hereditario).

2 No deben confundirse, aunque los médicos lo hagan con frecuencia, los términos 'hereditario' (que pasa o puede pasar de padres a hijos a través del material genético; en inglés, *hereditary* o *heritable*, según el contexto) y 'congénito' (presente en el momento del nacimiento; en inglés, *congenital* o *connatal*). Hay muchas enfermedades hereditarias cuyos signos no son congénitos (puesto que no se manifiestan hasta la edad adulta), y también muchas enfermedades congénitas que no son hereditarias (p. ej.: en el caso de infecciones intrauterinas o en el momento del parto). Comento un buen ejemplo de esta confusión en *hereditary syphilis* (sífilis congénita).

Huet. [H. ^a]

Los médicos de lengua inglesa suelen escribir de forma incorrecta, sin diéresis, el apellido del pediatra holandés Gauthier Jean Huët (1879-1970); *Pelger-Huet anomaly* (anomalía de Pelger-Huët).

hydrocephalus.

No es 'hidrocéfalo' (*hydrocephalous*, persona que padece hidrocefalia), sino 'hidrocefalia'; *communicating hydrocephalus* (hidrocefalia comunicante), *congenital hydrocephalus* (hidrocefalia congénita), *noncommunicating hydrocephalus* (hidrocefalia obstructiva), *normal-pressure hydrocephalus* (hidrocefalia normotensiva [o normotensa]), *obstructive hydrocephalus* (hidrocefalia obstructiva), *primary hydrocephalus* (hidrocefalia congénita o hidrocefalia crónica, según el contexto).

locus.

1 [Gen.] Aunque hubiera podido traducirse sin problemas por 'lugar', 'sitio', 'situación' o 'posición', considero que este latinismo es aceptable en español por dos razones: a) es un neologismo necesario, y b) no permite su castellanización directa a 'loco', por motivos obvios. Recomiendo evitar en nuestro idioma, no obstante, el plural «loci» habitual en inglés; 'locus' es para nosotros una palabra invariable (exactamente igual que 'virus', 'lupus' o 'roncus', otros latinismos científicos admitidos en español con esta terminación); *histocompatibility loci* (locus de histocompatibilidad).

2 [Anat.] En los textos de anatomía y de neurología escritos en inglés, puede verse todavía el latinismo *locus* en las expresiones → *locus caeruleus* (locus cerúleo) y *locus niger* (sustancia negra). La expresión *locus ruber* (núcleo rojo) es ya arcaica en inglés.

malformation.

El uso de 'mal-' como prefijo es habitual en español antepuesto a verbos, adjetivos de ambos géneros y sustantivos masculinos (p. ej.: 'malhumorar', 'malhumorado', 'malhumorada' y 'malhumor'; 'malparir', 'malparido', 'malparida' y 'malparto'; 'maltratar', 'maltratado', 'maltratada' y 'maltrato'), pero no antepuesto a sustantivos femeninos (p. ej.: 'maleducado', 'maleducado' y 'maleducada', pero no "maleducación", sino 'mala educación'; 'malhablar', 'malhablado' y 'malhablada', pero no "malhabla"; 'malherir', 'malherido' y 'malherida' [a.], pero no "malherida" [s.]; 'malintencionado' y 'malintencionada', pero no "malintención", sino 'mala intención'). Tradicionalmente, los únicos casos de prefijo 'mal-' ante sustantivos femeninos eran en español los formados a partir de un adjetivo o de un verbo previo con el prefijo 'mal-', y no directamente a partir de un sustantivo femenino; por ejemplo, 'malversación' (formado a partir de 'malversar', y no a partir de 'versación'), 'malcriadez' (formado a partir de 'malcriado', y no a partir de 'criadez'; compárese con 'malacrianza'), 'malsonancia' (formado a partir de 'malsonante', y no a partir de 'sonancia').

En el caso de los sustantivos femeninos, el español solía recurrir: a) al adjetivo 'mala' (p. ej.: 'mala reputación' en lugar de "malreputación", 'mala circulación' en lugar de "malcirculación"; en ocasiones, prefijado, como en 'malasombra' o 'malapata'); b) al prefijo 'dis-' (p. ej.: 'disfunción' en lugar de "malfunción", 'dispepsia' en lugar de "malpepsia" o "maldigestión"), o c) a una locución prepositiva (p. ej.: 'trastorno de la nutrición' en lugar de "malnutrición", 'anomalía de la difracción' en lugar de "maldifracción").

Hoy parece estarse olvidando esta particularidad del español. Primero fue "malformación", y después una auténtica riada de barbarismos médicos incorrectamente formados con anteposición del prefijo 'mal-' a sustantivos femeninos, por influencia clarísima del inglés, donde este tipo de construcción es sumamente frecuente: *malabsorption, maladaptation, maladjustment, maladministration, malalignment, maldigestion, malemission, malfunction, malnutrition, malocclusion, malposition, malpractice, malpresentation, malrotation, malunion*.

*Nota: Para quienes otorguen primacía al criterio de frecuencia de uso, puede ser interesante saber que, debido a la presión del inglés, el uso del prefijo 'mal-' antepuesto a sustantivos femeninos está en español tan difundido en los textos especializados que son pocos los revisores que se atreven a corregir términos como "malabsorción", "maldigestión", "malformación", "malfunción", "malnutrición", "malposición" o "malpraxis" en un texto para publicación. La RAE, incluso, ha admitido ya dos de ellos: "malformación" y "malnutrición".

morning-after pill (también *day-after pill, next-day pill, emergency contraceptive pill o emergency pill*). [Gine.; Farm.]

Desde los trabajos del ginecólogo canadiense Albert A. Yuzpe, en 1977, se sabe que dos dosis fuertes de cualquier anticonceptivo combinado tradicional, separadas por 12 horas, permiten evitar los embarazos indeseados tras una relación sexual sin protección anticonceptiva. Había nacido así *the morning-after pill*, que plantea varios problemas al traductor:

1 Dejando a un lado el hecho de que *pill* no se usa aquí en el sentido galénico tradicional de 'píldora' (→ *PILL*²), en inglés es muchísimo más frecuente *the morning-after pill* que *the next-day pill*, mientras que en español sucede justamente al revés: es muchísimo más frecuente "la píldora del día después" o "la píldora del día siguiente" (ésta última más correcta; → *day after*), que "la píldora de la mañana siguiente" (que apenas se ve en español, fuera de alguna que otra traducción descuidada del inglés).

2 En realidad, tanto *morning-after* como *next-day* son descripciones coloquiales impropias, puesto que estos tratamientos son eficaces —y de hecho están oficialmente autorizados— durante un plazo de 72 horas tras el coito. No es nada raro el caso de un embarazo indeseado en una mujer que no se preocupó de tomar el levonorgestrel por pensar, con toda lógica, que una *morning-after pill* ya no serviría de nada 48 horas después del coito (¡o incluso a la tarde siguiente, menos de 24 horas después del coito, por eso de *morning!*). Dado que lo que estos tratamientos tienen en común es que se administran siempre tras el coito, recomiendo dar preferencia al calificativo ‘poscoital’ en lugar de “del día siguiente” o “del día después”. En español, de hecho, se ve cada vez más la forma ‘píldora poscoital’, incluso en textos de divulgación.

3 Resulta difícil admitir el carácter anticonceptivo de esta *emergency contraception* (también llamada *postcoital contraception* o *emergency birth control*), por mucho que la OMS catalogue a las *morning-after pills* como medicamentos anticonceptivos.

Desde el punto de vista médico, estos medicamentos hormonales ejercen su acción a través de tres mecanismos: a) inhiben o retrasan la ovulación; b) frenan el transporte intratubárico del óvulo y de los espermatozoides, con lo que dificultan la fecundación, y c) impiden la anidación del cigoto si el óvulo ya estuviese fecundado. En el caso de la mifeprostona, que se ha usado también como *morning-after pill*, existe, además, un cuarto mecanismo claramente abortivo, por expulsión precoz del embrión ya implantado.

Aun cuando los dos primeros mecanismos de acción son claramente anticonceptivos, no cabe duda de que el objetivo primordial de la hormonoterapia poscoital es impedir la implantación uterina del cigoto a través del tercer mecanismo de acción (semejante a la acción de un DIU). No parece correcto hablar, pues, de ‘anticoncepción’ puesto que la fecundación ya se ha producido, pero tampoco de ‘aborto’, puesto que el cigoto aún no se ha implantado y, desde el punto de vista médico, no existe aún embarazo.

Recomiendo acuñar un nuevo término para referirnos a este nuevo mecanismo de limitación de la natalidad: por ejemplo, ‘antimplantación’ (que transmite claramente la idea de impedir la implantación del cigoto) o ‘intercepción’ (que transmite claramente la idea de interceptar o interrumpir el proceso natural de la reproducción, al tiempo que conserva la terminación propia de ‘anticoncepción’). Según eso, podríamos llamar ‘antimplantivos’ o ‘interceptivos poscoitales’ a las *morning-after pills*.

4 El término *morning-after pill* (y sus sinónimos) se utiliza a veces en sentido genérico para referirse a cualquier método antimplantivo, pero también en sentido más restringido para referirse sólo a uno de los dos interceptivos poscoitales más utilizados en la actualidad:

a) Durante algunos años, el interceptivo poscoital más usado en los Estados Unidos fue la marca comercial *Preven* (que contiene un estrógeno, el etinilestradiol, y un gestágeno, el levonorgestrel). La hormonoterapia poscoital combinada (ya sea con norgestrel o levonorgestrel como gestágeno) se conoce también en inglés como *Yuzpe regimen*.

b) En la actualidad, cada vez se usa más la monoterapia con levonorgestrel en dosis fuertes. No es raro, pues, encontrarse con la expresión *morning-after pill* referida no a cualquier interceptivo poscoital, sino en el sentido más restringido de ‘levonorgestrel’ (que en los Estados Unidos se comercializa con la marca *Plan B*).

c) Para terminar de complicar las cosas, hay incluso quienes usan *morning-after pill* para referirse al abortivo → RU-486 (mifeprostona).

myeloccele.

Dado que la hernia medular se acompaña siempre de hernia de las meninges, es más correcto ‘mielomeningocèle’ que ‘mieloccele’.

nonsense mutation. [Gen.]

1 Este nombre recibe la mutación génica en la que la sustitución de un par de bases (o más) da lugar a un codón finalizador UAA, UAG o UGA que termina de forma prematura y, por lo tanto, interrumpe la síntesis de la proteína. Puede llamarse en español ‘mutación interruptora’ o ‘mutación finalizadora’, mejor que la traducción habitual «mutación sin sentido», que realmente es una traducción sin sentido para quienes hablamos español.

2 No debe confundirse con *missense mutation* (que propongo traducir por ‘mutación de aminoácido’, aunque en español se ven más otras traducciones más largas y menos informativas, como ‘mutación de sentido alterado’ o ‘mutación de sentido equivocado’); es decir, la mutación génica en la que la sustitución de un par de bases (o más) da lugar a un aminoácido distinto, lo cual origina una proteína disfuncional.

Ped. [Bibl.]

En la bibliografía de un artículo o de un libro, las revistas médicas suelen citarse en forma abreviada. La abreviatura oficial reconocida por el *American Standards Institute* y la *National Library of Medicine* de Washington (editora del *Index Medicus*) para *pediatrics* y *pediatric* no

es "Ped", sino 'Pediatr'. La abreviatura correcta de la revista *Pediatric Research*, por ejemplo, no es "Ped Res", sino 'Pediatr Res'; o la de la revista *Anales Españoles de Pediatría* no es "An Esp Ped", sino 'An Esp Pediatr'.

pediatric (o paediatric). [Ped.]

En inglés se utiliza con frecuencia este adjetivo de forma impropia para expresar relación no con la pediatría, sino con los niños o la infancia; en estos casos, es preferible utilizar en nuestro idioma el adjetivo 'infantil'; *pediatric AIDS* o *PAIDS* (sida infantil), *pediatric allergy* (alergia infantil [obsérvese que, en cambio, la traducción 'alergología pediátrica' sí es correcta, junto a 'alergología infantil', para traducir el inglés *pediatric allergology*]), *pediatric nutrition* (nutrición infantil), *pediatric sexual abuse* (abuso sexual de un menor).

pediatric age. [Ped.]

En relación con lo comentado en la entrada anterior, recomiendo evitar este circunloquio para referirse a la infancia o a la niñez. *Little is known about ventricular premature beats in the pediatric age* (se sabe poco sobre las extrasístoles ventriculares infantiles).

Idénticas consideraciones cabe hacer con relación a las expresiones *pediatric age patient* o *pediatric patient* (niño o niño enfermo, según el contexto). *The study included 13 pediatric patients and 25 adults with this condition* (en el estudio participaron 13 niños y 25 adultos con esta enfermedad); *hypotensive pediatric patient* (niño hipotenso).

pedigree (o pedigree chart). [Gen.]

Los anglicismos "pedigree" y "pedigrí" sólo se utilizan en español para los animales de raza; en genética, esta palabra inglesa corresponde a lo que nosotros llamamos 'árbol genealógico' o 'estudio genealógico'. *A complete three generational pedigree with as few as 12 individuals may permit successful linkage of a trait to a chromosomal region* (un árbol genealógico completo de tres generaciones y apenas 12 individuos puede ser suficiente para asociar con éxito un rasgo hereditario a una región cromosómica).

pre-embryo.

1 Término acuñado en 1979 por el embriólogo estadounidense Clifford Grobstein con el objetivo declarado de rebajar la categoría moral del producto de la concepción durante sus dos primeras semanas de existencia (equiparándolo a *prehuman*, *pre-person*, *pre-human being* o *potential human being*) y vencer así las reticencias éticas a la experimentación con embriones humanos.

El término *pre-embryo* (preembrión) no ha conseguido imponerse en los principales tratados de embriología, pero sigue siendo objeto de fuertes debates y ha dividido a la comunidad científica en dos grupos bien diferenciados desde el punto de vista terminológico. Quienes defienden el uso de *pre-embryo* opinan, en su mayor parte, que la vida humana no comienza en el momento de la concepción (o, ahora ya también, desde la clonación). Quienes, por el contrario, defienden el uso tradicional de *embryo* o *human embryo* (y no tienen reparos, por ejemplo, en referirse al cigoto como *single-cell embryo* o 'embrión unicelular') opinan, en su mayor parte, que la vida humana comienza en el momento mismo de la concepción (o, ahora ya también, desde la clonación).

2 Además de polémico en grado sumo, el término *pre-embryo* es también enormemente confuso por cuanto se está usando en los textos actuales con dos definiciones bien distintas:

a) Para unos, el concepto de *pre-embryo* abarca todas las fases del producto de la concepción hasta que se produce su implantación uterina, más o menos al cabo de 7 días; es decir, las fases tradicionales de cigoto, mórula, blástula y blastocisto (o, en conjunto, *pre-implantation embryo* o 'embrión preimplantatorio').

b) Para otros, el concepto de *pre-embryo* se extendería hasta la formación, al cabo de 14 días, del disco germinativo trilaminar y la línea primitiva, que es el rudimento del futuro sistema nervioso.

prematurity. [Ped.]

Por analogía con *maturity* (que no es «maturidad», sino 'madurez'), algunos autores de habla hispana defienden la traducción de *prematurity* por 'premadurez'. Debemos tener en cuenta, no obstante, que el adjetivo *mature* corresponde en español a 'maduro', mientras que el adjetivo *premature* no corresponde en español a "premaduro", sino a 'prematuro', con la *t* original del latín *praematurus*. Parece lógico, pues, que a la condición de prematuro la llamemos en español 'prematuro' y no "premadurez".

RU-486. [Gine.; Farm.]

Este fármaco, uno de los más conflictivos de la historia de la medicina, lo descubrió en 1980 el francés Étienne-Émile Baulieu, de los Laboratorios Roussel-UCLAF. Los debates científicos y éticos que suscitó su descubrimiento, unidos a lo dilatado de su proceso de autorización oficial para la comercialización (que en España no llegó hasta que la Agencia Europea de Medicamentos lo autorizó en julio de 1999; y en el caso de los Estados Unidos, hasta septiembre del 2000), hizo que durante muchos años se refirieran a él en las publicaciones científicas —y también

en los textos de divulgación— por su clave de investigación RU-38486 (molécula número 38.486 de Roussel-UCLAF), rápidamente abreviada a RU-486. Cuando la OMS acuñó finalmente para él una denominación común internacional —*mifepristone* en inglés y ‘mifepristona’ en español—, la clave “RU-486” estaba ya tan difundida, que muchos médicos siguen usándola todavía, de modo impropio, para referirse a la mifepristona.

La mifepristona es un antiprogesterónico de síntesis que puede actuar como interceptivo poscoital si se administra en las primeras 72 horas tras el coito, pero que en la actualidad está autorizado únicamente como abortivo precoz durante las siete primeras semanas de gestación, por facilitar la expulsión del embrión ya implantado; produce, pues, un aborto químico sin necesidad de intervención quirúrgica.

Su uso experimental como antimplantivo o interceptivo poscoital le valió inicialmente el sobrenombre coloquial de *morning-after pill*, pero en la actualidad se prefiere reservar esta designación para el levonorgestrel (véase la entrada *morning-after pill* en este mismo glosario) y llamar a la mifepristona más bien *abortion pill* o *abortifacient pill* (en español, mejor que “píldora abortiva” sería hablar de ‘abortivo precoz’ en los textos médicos y de ‘pastilla abortiva’ en los de divulgación; → *pill*).

Su origen francés, pero sobre todo el hecho de que durante muchos años únicamente pudiera conseguirse en Francia (país en el que la mifepristona se vende legalmente desde 1988), le valió también en los Estados Unidos el sobrenombre de *the French pill*, que recomiendo evitar en los textos científicos.

termination (forma eufemística abreviada de *elective termination of pregnancy* o *medical termination of pregnancy*). [Gine.]

No es ‘terminación’, sino ‘aborto provocado’ (mejor y más breve que el eufemismo ‘interrupción voluntaria del embarazo’; ¡nunca “terminación electiva de la preñez”!). *Twenty five per cent of pregnant women have terminations after learning they have an abnormal child* (el 25% de las embarazadas se someten a un aborto cuando saben que el feto [o el embrión] presenta anomalías congénitas); *terminated affected pregnancies* (abortos por anomalías embrionarias o fetales).

thymidine. [Gen.]

Esta palabra inglesa plantea dos problemas principales:

1 Los médicos confunden con relativa frecuencia la base pirimidínica *thymine* (timina) y el nucleósido pirimidínico *thymidine* (timidina).

2 Antiguamente se pensaba que no existían ribonucleósidos con timina, de modo que la palabra *thymidine* se utilizaba como sinónimo de *deoxythymidine*, por creer que no era necesario añadir el prefijo. Todavía hoy, aunque se sabe ya que pueden existir algunos ARN con timidina, muchos científicos de habla inglesa siguen utilizando incorrectamente *thymidine* en el sentido de ‘desoxitimidina’ (dT), y el traductor debe ser consciente de ello. La expresión *thymidine triphosphate* o *TTP*, por ejemplo, puede verse en inglés referida tanto al ‘trifosfato de ribotimidina’ como al ‘trifosfato de desoxitimidina’.

X. [Gen.]

En inglés se usa con frecuencia esta letra aislada con el significado de ‘cromosoma X’; *fragile-X syndrome* (síndrome del cromosoma X frágil), *X-inactivation* (inactivación del cromosoma X), *X-linked* (ligado al cromosoma X).

young children (o *very young children*). [Ped.]

1 En inglés es frecuente dividir a los niños, según su edad, en *young children* y *older children*, mientras que en español no decimos nunca “niños jóvenes” y “niños viejos”, sino ‘niños pequeños’ (o ‘niños de corta edad’) y ‘niños mayores’.

2 No es nada sencillo fijar los límites de edad de los *young children*, pues suelen variar de un autor a otro. En la mayor parte de los casos, el concepto de *young child* (o *very young child*) suele corresponder a un niño de 2 a 6 años (obsérvese que, según lo comentado en → *child*¹ e → *infant*¹, los lactantes no se consideran *children* en inglés), mientras que *older child* sería el niño de 7 a 12 años, aproximadamente. Pero estos límites pueden variar considerablemente en otros textos, pues hay autores que a los niños de 4 a 6 años los llaman *young children*, y los distinguen claramente de los *very young children* de 2 ó 3 años.

[Entradas reproducidas de: Navarro FA. *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina* (2.ª edición). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2005.]

Notas

- (1). García García A. El fármaco y la palabra. Nota del director: ¿randomizar o aleatorizar? *Actual Farmacol Terap* 2003; 1: 163-164.
- (2). Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española* (22.ª edición). Madrid: Espasa-Calpe, 2001. Versión electrónica en línea: <www.rae.es>.
- (3). NAVARRO, Fernando A.: Errores del lenguaje médico. En: J. Locutura, coord.: *De la idea a la palabra. Cómo preparar, elaborar y difundir una comunicación biomédica*. Barcelona: Permanyer, 2003; 137-148.

- (4). Este tipo de errores son más frecuentes de lo que se piensa. Mientras escribía el presente artículo, el lunes 29 de agosto, en el tele-diario del mediodía de TVE se emitió un informe sobre violencia machista, en el que me llamó la atención una frase muy semejante a la que he utilizado como ejemplo en el cuerpo del artículo: «Es una pena que la mayoría de las mujeres asesinadas no se atreven a denunciar a su agresor». El disparate clama al cielo: ¡¿cómo podría una mujer asesinada denunciar a su agresor?!
- (5). Véase por ejemplo, directamente referidos al lenguaje médico:
- NAVARRO, Fernando A.; HERNÁNDEZ, Francisco; R.-VILLANUEVA, Lydia: Uso y abuso de la voz pasiva en el lenguaje médico es-
 - crito. *Medicina Clínica* (Barcelona), 1994; 103: 461-464 [reproducido en: NAVARRO, Fernando A.: *Traducción y lenguaje en medicina*. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1997; 101-105].
 - MENDILUCE CABRERA, Gustavo: El gerundio médico. *Panacea@: Boletín de Medicina y Traducción*, 2002; 3 (7): 74-78. <www.medtrad.org/panacea.html>
- (6). La mayor parte de las entradas seleccionadas aparecen reproducidas textualmente; el lector advertirá, pues, remisiones con flecha horizontal y versalitas que corresponden a otras entradas del diccionario original, no incluidas en el presente miniglosario de muestra.

V.
RESULTADOS
DE OTRAS ACTIVIDADES DEL ECEMC

RESULTADOS DE LA ACTIVIDAD DE LOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATÓGENOS (SITTE Y SITE) DURANTE EL AÑO 2004 Y ANÁLISIS DEL NIVEL CULTURAL DE LA POBLACIÓN USUARIA

E. Rodríguez-Pinilla¹, C. Mejías Pavón¹, P. Fernández Martín¹, M. Acle Jiménez¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

¹ Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Sección de Teratología Clínica.

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

² Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

Summary

We present a summary of the activity of the two teratology information services: SITTE (for health professional) and SITE (for the general population), during 2004. A total of 6.407 calls were received, 1.456 of them were made by health professional and the remaining 4.951 by the general population. Drugs were, one more year, the most common question in either services, specially drugs affecting CNS.

We also analyzed the cultural level of the women that used the SITE during the last ten years. The results show that most of the users of the service belong to the higher cultural levels, measured by the level of their educational studies. We conclude that is necessary to consider new strategies particularly aimed to reach to those women with low level of education (or low cultural level).

Introducción

La potencial teratogenicidad es uno de los efectos adversos más temidos por el colectivo médico, cuando la paciente que requiere el tratamiento farmacológico es una mujer embarazada o que planea una gestación. A pesar de ello, y tal y como se ha comentado en numerosas ocasiones en el ECEMC, una serie de circunstancias relacionadas con la gestación hace que la identificación de este efecto adverso en concreto, la teratogenicidad de un medicamento, no sea una tarea sencilla [Rodríguez-Pinilla y Martínez-Frías, 2001]. A comienzos de los años 60 se empezaron a desarrollar sistemas para la identificación de Teratógenos, con el objetivo de que no volviera a ocurrir el desastre de la Talidomida (que produjo alrededor de 8.000 afectados en todo el mundo antes de que pudiera ser identificada como un potente teratógeno causante de la epidemia de recién nacidos con defectos de extremidades). Así, en la mayoría de los países comenzó la organización de estudios epidemiológicos (especialmente cohorte y caso-control) y sistemas de monitorización y vigilancia de Defectos Congénitos. Años más tarde, a finales de los años 70, empezaron a funcionar los Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos, con el objetivo, no solo de la prevención primaria de defectos congénitos a través de la información al médico o a la paciente, sino también de la investigación sobre la seguridad o no de los medicamentos. A pesar de todos los esfuerzos, la mayoría de las "dificultades clásicas"

para la identificación de Teratógenos no han sido del todo resueltas y, además, el espectacular avance en los últimos años de las técnicas de diagnóstico prenatal (en especial de las técnicas por imagen como la ecografía) y la posibilidad legal de la interrupción voluntaria de la gestación (IVE), está complicando cada día más la identificación de la teratogenicidad de los medicamentos, al no recogerse la información necesaria de las IVEs por anomalías fetales. Ya es un hecho, que los sistemas de vigilancia y monitorización de recién nacidos con DC y en general todos los estudios epidemiológicos sobre recién nacidos, y sin acceso a datos de las IVEs, empiezan a tener menor eficacia y poder estadístico en cuanto a sus posibilidades para identificar Teratógenos.

Por todo ello, hoy en día es de una gran importancia potenciar aquellos sistemas que, como los Servicios de Información sobre Teratógenos, están siendo efectivos no solo para la prevención primaria de los defectos congénitos, sino también para la identificación de Teratógenos [Clementi y cols., 1999; Mastroiacovo y cols., 1999]. De hecho, en la práctica totalidad de los países desarrollados, y en algunos en vías de desarrollo, existen este tipo de servicios, agrupados a su vez en dos organizaciones internacionales: una red europea (ENTIS) y otra norteamericana (OTIS), que se consideran una herramienta eficaz y de gran ayuda a la hora de potenciar un uso racional de medicamentos. En el momento actual, un importante porcentaje de los datos existentes sobre la seguridad o no de los distintos medicamentos,

especialmente de aquellos de más reciente comercialización, provienen de trabajos conjuntos realizados sobre cohortes procedentes de los servicios de información sobre Teratógenos que integran estas Redes [McElhatton y cols., 1996; Schaefer y cols., 1996; Mastroiacovo y cols., 1999; Martínez-Frías y Rodríguez-Pinilla, 1999; Bar-Oz y cols., 2005; Diav-Citrin y cols., 2005].

En el año 1991, basado en la amplia y multidisciplinaria experiencia en el área de los defectos congénitos del Grupo Coordinador del ECEMC (tanto en sus vertientes de epidemiología, genética clínica, dismorfología, citogenética y teratología clínica), se decidió poner en marcha el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE), dirigido a los médicos y otros profesionales de la sanidad de nuestro país. Tres años más tarde, y ante la gran demanda de información proveniente de la población general, se puso en marcha, e igualmente atendido por el personal investigador del ECEMC, otro servicio destinado a la población general, el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE).

Como venimos haciendo desde la puesta en marcha de los dos servicios de información sobre factores de riesgo para el embarazo (SITTE y SITE), presentamos a continuación un breve resumen de la actividad llevada a cabo durante el último año (2004).

Dado que uno de los objetivos prioritarios de la existencia del SITE es que todas las mujeres de nuestro país tengan acceso, de manera gratuita, a la información que se ofrece a través de este servicio, también presentamos los resultados del análisis por nivel cultural de las mujeres que han consultado con el SITE a lo largo de los años de su funcionamiento.

Resultados del funcionamiento de los dos servicios (SITTE y SITE)

Durante el año 2004 se atendieron un total de 6.407 consultas. De estas, 1.456 fueron realizadas por profesionales de la salud (y por tanto se atendieron a través del SITTE) y 4.951 fueron realizadas por la población general (y se atendieron a través del SITE). Ello ha supuesto, con respecto al año anterior, un incremento de 199 llamadas atendidas en el SITTE y de 344 llamadas en el SITE (Gráfica 1).

Respecto a la procedencia por Comunidades Autónomas de las llamadas recibidas, cabe resaltar que, en el SITTE, Madrid ha sido la Comunidad de la que se han recibido un mayor número de consultas realizadas por los profesionales de la sanidad (32,85% sobre el total), seguida de Andalucía (14,98%) y de la Comunidad Valenciana (10,72%). Así mismo, Madrid ha sido la comunidad de la que hemos recibido

do más llamadas procedentes de la población general (47,03% del total), seguida de la Comunidad Valenciana (10,44%) y de Andalucía (8,69%).

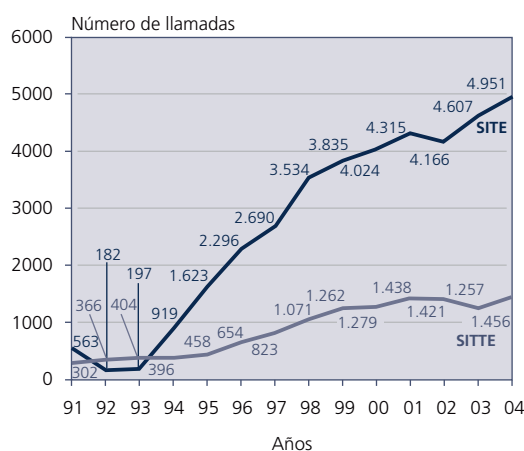
1. Actividad del Servicio para profesionales sanitarios (SITTE)

Durante el año 2004, el 31,87% de las llamadas fueron realizadas por profesionales que utilizaban nuestro servicio por primera vez, mientras que el 65,73% ya había consultado previamente (en el 2,40% restante no se especificó este dato).

En lo que respecta al tipo de usuario, de las 1.456 consultas recibidas durante el año analizado, el 68,89% fueron realizadas por médicos, el 19,37% por Diplomados Universitarios en Enfermería (especialmente matronas), el 9,89% por farmacéuticos y el 1,85% restante por otros profesionales de la salud (tales como psicólogos, odontólogos o podólogos). Dentro del grupo de profesionales médicos, los ginecólogos / tocólogos fueron los que realizaron un mayor número de consultas (58,03% del total de las realizadas por médicos), seguidos de los médicos de familia y médicos generales con un 24,22%, los psiquiatras (3,79%) y los pediatras (2,59%). También cabe reseñar, que hubo un 1,50% de consultas realizadas por genetistas (Gráfica 2).

En la Tabla 1, se muestran, en la primera columna, los **motivos** de las consultas realizadas al SITTE. Dado que para una misma paciente, se pueden consultar por varios

GRÁFICA 1
EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE LLAMADAS
POR AÑOS



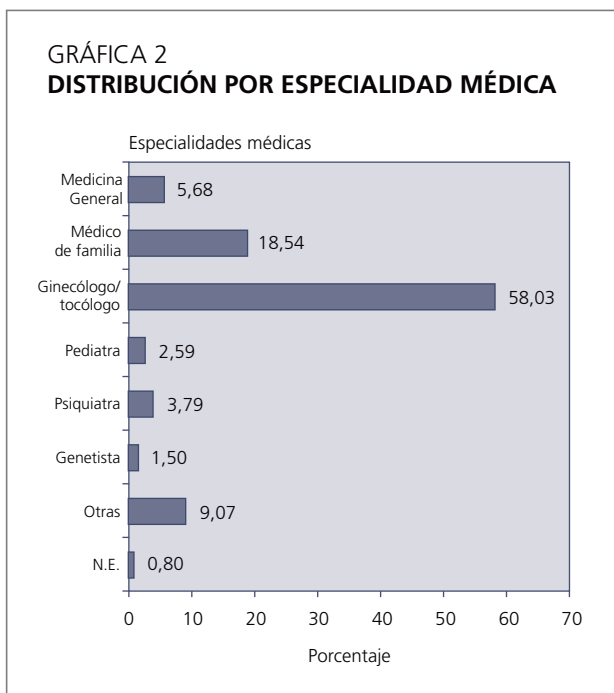
potenciales factores de riesgo (por ejemplo una enfermedad, la medicación y la edad), el total de esta tabla es mayor que el total de consultas. Como viene siendo una constante a lo largo del tiempo, los **medicamentos** fueron el motivo más frecuentemente consultado (66,83%), seguidos por las exposiciones a agentes físicos en el ámbito médico (5,41%), exposiciones a agentes químicos en el medio laboral (3,30%) y enfermedades maternas (3,11%).

Dentro de las consultas por medicamentos, los psicodélicos y los psicoanalépticos han seguido siendo, como en todos los años anteriores, los grupos farmacológicos más consultados por los profesionales de la salud (11,24% y 10,70% respectivamente) (Tabla 2). Es interesante comentar que esta misma preocupación por este tipo concreto de medicamentos se observa también como motivo más común de las llamadas en otros servicios que se incluyen en la Red Europea del ENTIS (Annual ENTIS meeting, 3-7 de Septiembre 2005, Haarlem, Holanda).

2. Actividad del servicio para la población general (SITE)

Durante el año 2004, el 56,41% de los usuarios del SITE fueron personas que utilizaban el servicio por primera vez, mientras que el 43,40% restante, lo habían hecho previamente.

Del total de las 4.951 llamadas recibidas en el SITE, el 78,77% fue realizado por mujeres embarazadas, el 14,34%



por mujeres no embarazadas (porque estaban planeando una gestación, o consultando por un embarazo anterior), y en el 6,89% restante, la consulta fue realizada por las parejas o por familiares.

En la Tabla 2 se observa (en la segunda columna con los datos del SITE), que los Medicamentos han sido, al igual que en el SITE y que en años anteriores, el motivo de consulta más frecuente. Los siguientes motivos en cuanto a su frecuencia han sido, las enfermedades (8,25%), las exposiciones a Agentes Químicos de forma ocasional (5,45%) y las Técnicas de Diagnóstico Prenatal (4,50%). Cabe resaltar que se siguen recibiendo un bajo número de llamadas preguntando por los efectos del alcohol, tabaco y otras drogas (0,71%, 0,56% y 0,42% respectivamente).

3. Comentarios

La actividad general del servicio ha seguido siendo altamente satisfactoria, no solo en cuanto al incremento en el número de llamadas, sino también por la alta valoración que mantienen los usuarios en cuanto a la calidad de la información ofrecida. Esta se sigue dando no sólo por vía telefó-

TABLA 1
DISTRIBUCIÓN POR MOTIVO DE CONSULTA DE LLAMADAS RECIBIDAS DURANTE EL AÑO 2004

MOTIVO	SITE		SITE	
	Nº	%	Nº	%
Medicamentos	1.074	66,83	2.023	32,60
Enfermedades	50	3,11	512	8,25
Agentes físicos médicos.....	87	5,44	196	3,16
Químicos exposición ocasional..	44	2,74	338	5,45
Físicos exposición ocasional	27	1,68	290	4,67
Biológicos exposición ocasional	1	0,06	40	0,64
Químicos exposición laboral	53	3,30	154	2,48
Físicos exposición laboral	23	1,43	78	1,26
Biológicos exposición laboral	1	0,06	2	0,03
Alcohol	4	0,25	44	0,71
Tabaco	0	-	35	0,56
Cafeína.....	0	-	14	0,23
Drogas	4	0,25	26	0,42
Alimentación	18	1,12	159	2,56
Edad materna	3	0,19	24	0,39
Edad paterna	0	-	3	0,05
Exposiciones paternas	30	1,87	39	0,63
Problema genético	20	1,24	70	1,13
Informe general	2	0,12	34	0,55
Diagnóstico prenatal	8	0,50	279	4,50
Lactancia	36	2,24	90	1,45
Otros	122	7,59	1.756	28,30
TOTAL	1.607	100.-	6.206	100.-

nica sino también mediante informes por escrito. En estos informes, el profesional recibe la valoración del riesgo del factor o factores por los que ha consultado en la paciente objeto de la consulta. Es decir, en el SITTE se ofrece una valoración **individualizada** del riesgo teratogénico o reproductivo, que es realizado por un equipo multidisciplinario de gran experiencia en el área de los defectos congénitos. Junto a esta valoración individualizada del riesgo, el informe del SITTE incluye un resumen de la bibliografía consultada (con un pequeño comentario de los trabajos más relevantes realizados sobre los agentes consultados) y un apartado con recomendaciones a seguir durante la gestación (o en caso de gestación). Este último apartado lo consideramos de una gran importancia ya que ofrece pautas de aspectos preventivos, tales como uso racional de medicamentos (sugiriendo, por ejemplo, el medicamento o medicamentos de elección durante la gestación), o pruebas de diagnóstico prenatal más adecuadas dependiendo del motivo que haya provocado la llamada (infecciones maternas, fármacos, edad de la madre, etc.).

Tanto por la información recibida por teléfono, que también consideramos imprescindible (ya que mediante ella es posible matizar la información y aclarar dudas concretas difíciles de transmitir por escrito), como por la información recibida por correo postal, los usuarios siguen considerando de una gran calidad y utilidad la información que reciben a través del SITTE, tal y como se plasma en los "controles de calidad" que se adjuntan con el informe escrito, para que el usuario, una vez recibida la información, los cumplimente y nos los envíe. Concretamente, en los protocolos de Control de Calidad recibidos durante el año 2004, el 100% de los médicos u otros profesionales de la salud respondieron que habían tenido una "Respuesta Adecuada" de la consulta realizada al SITTE. Respecto a la "Calidad de la Información" recibida, el 83,49% respondieron que "Muy Buena" y respecto a la "Utilidad de la Información", igualmente, el 83,49% la calificaron con el baremo más alto ("Muy Buena").

Análisis por nivel cultural de las mujeres que consultan con el SITE

Hoy día existe la posibilidad de realizar prevención primaria de defectos congénitos, si la población general dispone de una información adecuada. Por ello, uno de los objetivos del SITE desde sus comienzos, ha sido que todas las mujeres de nuestro país, e independientemente de su procedencia y de su situación socio-económica, puedan tener acceso a una información rigurosa y actualizada, para la prevención de las alteraciones del desarrollo embrionario o fetal, que es la que se ofrece a través del SITE. Es posible, y por

ello nos preocupa, que las mujeres de los estratos de la sociedad con niveles socio-económicos más desfavorables, tengan más dificultades para contactar con el servicio.

Como no disponemos de indicadores directos para medir el nivel socio-económico de las mujeres que nos llaman, como podría ser el nivel de ingresos de la pareja, hemos elegido analizar el nivel de estudios de la mujer. Aunque este dato no sea un indicador directo del nivel socio-económico de la mujer, sí es un indicador útil para medir el nivel cultural, que así mismo podría estar estrechamente relacionado con la utilización de un servicio de información telefónica. También, y es otra razón importante para haber analizado este dato, porque el grado de estudios se recoge de manera sistemática no sólo en todas las mujeres que consultan

TABLA 2

LLAMADAS REALIZADAS POR MÉDICOS (SITTE): GRUPOS TERAPÉUTICOS CONSULTADOS

GRUPO TERAPEUTICO	Nº	%
Psicolépticos	208	11,24
Psicoanalépticos	198	10,70
Antibióticos sistémicos	110	5,95
Antiepilépticos	87	4,70
Hormonas sexuales	74	4,00
Antihistamínicos vía sistémica	72	3,89
Antiinflamatorios y antirreumáticos	70	3,78
Antiulcerosos	67	3,62
Analgésicos no narcóticos	55	2,97
Antiparasitarios	54	2,92
Vacunas	53	2,86
Antiasmáticos	50	2,70
Corticoides Sistémicos.....	39	2,11
Antigripales y antitusígenos.....	34	1,84
Terapia tiroidea	33	1,78
Antiinfecciosos oftalmológicos	29	1,57
Antidiarreicos	25	1,35
Citostáticos	23	1,24
Otros productos para el SNC	22	1,19
Inmunosupresores	21	1,14
Medicamentos contra acné	21	1,14
Vitaminas	21	1,14
Antimicóticos	20	1,08
Antituberculosos.....	20	1,08
Procinéticos	19	1,03
Anticoagulantes	18	0,97
Antivirales	17	0,92
Betabloqueantes.....	17	0,92
Corticoides tópicos	17	0,92
Antimigrañosos	16	0,86
Miorrelajantes.....	16	0,86
Otros medicamentos dermatológicos	15	0,81
Antihemorroidales, antivaricosos.....	14	0,76
Descongestionantes nasales	14	0,76
Otros	281	15,19
TOTAL	1.850	100.-

con el SITE, sino también en la entrevista a las madres de los niños con malformaciones y sus controles del ECEMC. Esto último es importante, ya que las madres de los controles del ECEMC nos sirve como población de comparación.

El objetivo de este estudio es conocer si la distribución por nivel cultural de la población de mujeres que utilizan el SITE es o no similar a la de la población de mujeres que están dando a luz en nuestro país, con la finalidad de ver si son necesarias nuevas estrategias de difusión del servicio a grupos específicos de la población.

Hemos utilizado pues, el material de la base de datos del ECEMC (analizando exclusivamente la población de las madres de los controles) y de la base de datos del SITE. Se ha estudiado el nivel cultural de la mujer durante los últimos diez años (período de 1995 a 2004), definiéndose, para el análisis, cinco niveles de escolaridad:

- Nivel 1: Sin Certificado Escolar (con o sin algunos años de escolaridad).
- Nivel 2: Desde Certificado Escolar hasta Graduado Escolar.
- Nivel 3: B.U.P. Incompleto.
- Nivel 4: B.U.P. Completo o Secretariado o Formación Profesional.
- Nivel 5: Universitaria Completa (Grado Medio o Superior).

En la Tabla 3 y Gráfica 3 se presenta la distribución por nivel cultural en los diez últimos años de las dos poblaciones de mujeres analizadas. Es decir, las madres de los controles del ECEMC y las mujeres que consultaron con el SITE. Podemos observar que la distribución por escolaridad en los dos grupos de mujeres analizados es significativamente diferente ($\chi^2_4 = 5.962,22$ $p < 0,0000001$). Los porcentajes de madres con los dos niveles de escolaridad más bajos (1 y 2) son sensiblemente superiores en la población de madres

de controles del ECEMC que en las mujeres que contactan con el SITE, siendo estas diferencias estadísticamente muy significativas ($p < 0,0000001$ para ambos niveles). Así mismo, los porcentajes de mujeres con los niveles más altos (4 y 5) son muy superiores en las mujeres que consultan con el SITE ($p < 0,0000001$). Respecto al nivel más intermedio (el 3), es el que presenta menos diferencias entre ambas poblaciones (el 6,28% de las madres de controles del ECEMC frente al 5,12% de las mujeres que consultan con el SITE), si bien esta diferencia también es estadísticamente significativa ($p = 0,000025$).

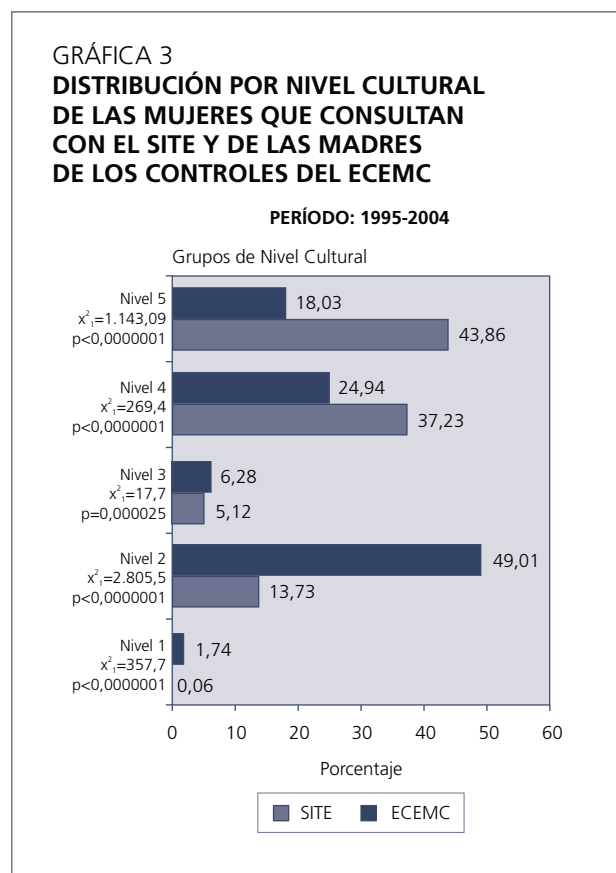
Podemos pues concluir, que las mujeres con niveles culturales altos, es decir, con B.U.P. Completo, Formación Profesional y Universitarias, utilizan significativamente más el SITE que aquellas con menor grado de estudios. Esta mayor utilización del servicio puede ser debida a múltiples motivos, entre los que cabría resaltar que las mujeres con niveles de estudios altos tengan mayor acceso a las fuentes a través de las cuales se da a conocer la existencia del SITE. No obstante, no se puede descartar que el nivel cultural implique también una mayor o menor capacidad para entender la importancia del cuidado de la gestación y de los conceptos de prevención.

TABLA 3

DISTRIBUCIÓN POR NIVEL DE ESTUDIOS EN DOS POBLACIONES: LAS MADRES DE LOS CONTROLES DEL ECEMC Y LAS MUJERES QUE LLAMAN AL SITE

ESCOLARIDAD	ECEMC		SITE	
	Nº	%	Nº	%
Nivel 1	195	1,74	14	0,06
Nivel 2	5.503	49,01	3.286	13,73
Nivel 3	705	6,28	1.224	5,12
Nivel 4	2.801	24,94	8.909	37,23
Nivel 5	2.025	18,03	10.494	43,86
Total	11.229	100.-	23.927	100.-

$\chi^2_4 = 5.962,22$ $p < 0,0000001$



Esta observación de que las mujeres de menor nivel de estudios usan menos el servicio que aquellas con niveles superiores, es un motivo de preocupación y el punto de partida para estudiar no sólo nuevas estrategias de difusión del servicio, que consigan llegar a los sectores de la población más marginales, sino también, nuevas estrategias en cómo se ofrece la información para que cualquier mujer pueda comprender la importancia de poder consultar todas aquellas dudas que se le presenten, en una forma tan sencilla como una llamada telefónica.

Por otra parte, como en los casos en los que el usuario consulta por primera vez con el SITE, el médico que está atendiendo la llamada sistemáticamente realiza la pregunta *¿Cómo ha conocido el Servicio?*, hemos podido analizar el nivel cultural según el medio por el que la mujer conoció la existencia del SITE.

Durante el período analizado (año 2004) se hizo esta pregunta a las 2.818 personas que contactaban por primera vez con el SITE. En 1.030 ocasiones la persona que consultaba nos conocía a través de su "médico o matrona" (36,6%), en 449 a través de "Revistas y Periódicos" (15,9%), en 307 casos a través de "familiares y amigos" (10,9%), en 83 a través de "Hospitales y Centros de Salud" (2,9%), en 74 a través de la "Cartilla del embarazo" que se reparte en la Comunidad Autónoma de Valencia (2,6%), y en 72 a través del "Servicio Nacional de Toxicología" (2,6%).

Para comprobar la potencial relación entre el nivel cultural de la mujer y el medio por el cual han conocido la existencia del servicio, en la Tabla 4 se distribuyen, por nivel de estudios, las madres que nos han conocido por los tres medios más frecuentes: "Médicos y Matronas", "Periódicos y Revistas" y "Familiares y Amigos". Tal y como podemos observar, las diferencias en la distribución del medio dentro de cada nivel cultural no alcanzan significación estadística. Es decir, no hay diferencias significativas en la distribución de las madres de cada nivel de estudios que conocieron la existencia del SITE por su médico o matrona, por periódicos o revistas, o por sus familiares o amigos. Sin embargo, la dis-

tribución del nivel cultural de las madres dentro de cada medio por el que conocieron el servicio, es estadísticamente muy significativo. Es decir, independientemente de cómo conozca la mujer la existencia del SITE, llaman más las mujeres con mayor nivel cultural.

Todo esto nos induce a pensar, que el hecho de que las mujeres con niveles de estudios más bajos llamen proporcionalmente menos al SITE que aquellas con más estudios, parece estar más significativamente relacionado con su nivel cultural propiamente dicho, que con el acceso a las vías de difusión. Es decir, el hecho de que llamen menos las mujeres con menor nivel de estudios no depende tanto de la vía por la cual conocen la existencia del servicio sino, como apuntábamos anteriormente, de otras características también relacionadas con el nivel de estudios que hagan que aunque la mujer sepa de la existencia del SITE, no llame porque no comprenda bien la importancia de lo que el servicio ofrece o por otros múltiples motivos.

Como conclusión podemos comentar, que no solo hay que seguir buscando nuevas vías de difusión, sino que hay que buscar nuevas estrategias en cómo ofrecer la información sobre el servicio, para que la población de menor nivel de estudios comprenda bien los beneficios derivados de su utilización, la facilidad de su uso y la importancia de la información que va a recibir para la salud de su futuro hijo, y realicen la consulta. En este sentido debemos destacar que aparte de la utilidad que tiene para la mujer (que obtiene información sobre el tema que le preocupa y orientación de los pasos a seguir), el SITE es también de una enorme utilidad para la Sanidad Pública. No solo evita consultas médicas para resolver dudas de la embarazada, sino también que en la mayoría de las ocasiones tranquiliza a la mujer, evitando miedos no justificados que podrían conllevar en ocasiones una presión al clínico y la realización consecuentemente no sólo de pruebas (invasivas o no) innecesarias y de alto coste económico (como por ejemplo amniocentesis), sino incluso IVEs injustificadas en los que ya no sólo hay que medir el gasto económico, sino también el sufrimiento de la pareja.

TABLA 4

DISTRIBUCIÓN POR NIVEL DE ESTUDIOS SEGÚN COMO HA CONOCIDO LA MUJER LA EXISTENCIA DEL SITE

ESCOLARIDAD	PERIÓDICOS / REVISTAS		FAMILIARES / AMIGOS		MÉDICOS / MATRONAS		VALOR DE P
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Nivel 2	17	13,49	10	10,42	70	18,62	0,2
Nivel 3	18	14,29	9	9,38	40	10,64	0,5
Nivel 4	41	32,54	28	9,17	137	36,44	0,6
Nivel 5	50	39,68	49	51,04	129	34,31	0,1

($\chi^2_3 = 34,92$; $p < 0,0000001$)

($\chi^2_3 = 59,0$; $p < 0,0000001$)

($\chi^2_3 = 93,13$; $p < 0,0000001$)

Referencias

- Bar-Oz B, Clementi M, Gianantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P, Arnon J, Ornoy A, Zimmerman D, Berkovitch M (2005): Metamizol (dipyron, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1;119(2):176-179.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, Clementi M, Ornoy A (2005): Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 66(3):317-322.
- Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, Mammi I, Basile RT, Tenconi R (1999): Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 83:43-46.
- McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, Vial T, Bellemin B, Mastroiacovo P, Arnon J, Rodríguez-Pinilla E, Schaefer C, dal Verme S (1996): The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol* 10 (4):285-294.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E (1999): First-trimester exposure to topical tretinoin: its safety is not warranted. Letter to the editor. *Teratology* 60:5.
- Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, Elephant E, Carlier P, Vial T, Garbis H, Robert E, Bonati M, Ornoy A, Finardi A, Schaefer C, Caramelli L, Rodríguez-Pinilla E, Clementi M. (1999): High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology* 59:7-11.
- Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2001): Principios básicos de teratología: identificación de Teratógenos en el ser humano. Fármacos y Embarazo. Ed. Asociación Española de Derecho Farmacéutico (ASEDEF). ISBN:84-89980-51-9.
- Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis HM, Robert E, Rodríguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P (1996): Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case-registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol*, 69:83-89.

Teléfono del SITTE: **91 822 24 35**
Teléfono del SITE: **91 822 24 36**

POSTERS PRESENTADOS EN LA XXVIII REUNIÓN DEL ECEMC, CELEBRADA EN ALICANTE DURANTE LOS DÍAS 21-22 DE OCTUBRE DE 2005

P.1

Microtia/anotia, microsomía hemifacial, secuencia oculo-aurículo vertebral

A. Sanchis¹, E. Muñoz¹, A. de la Mano¹, J. Ballestín², M.A. Espinós².

¹Servicio de Pediatría y

²Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

La microtia/anotia (M/A) se define como la hipoplasia y/o malformación del pabellón auricular y varía desde una oreja de menor tamaño y mínima anomalía, a grave alteración estructural o ausencia total de la misma.

Se clasifica según su intensidad. El grado I corresponde a la simple disminución de tamaño, con existencia de meato y cadena de huesecillos; el II a una masa cartilaginosa en forma de "S"; el III a un rudimento de tejido blando. Estos dos últimos suelen cursar con atresia de meato y algún grado de hipoplasia mandibular. Además, un 15% corresponden a microsomía hemifacial y tienen paresia del nervio facial ipsilateral. El grado IV corresponde a la anotia y es el menos frecuente. Los grados I, II y III suelen asociar apéndices preauriculares.

La prevalencia varía entre 1/3.000-1/20.000 nacimientos, aunque en determinadas zonas es muy frecuente (1/500 en Ecuador). La prevalencia encontrada en el ECEMC es de 1,78/10.000 nacidos, LC (1,38-2,23).

Se presenta de forma aislada en más del 60% de los afectados, casi siempre unilateral, con preferencia por los varones, siendo la parte derecha la afectada con más frecuencia.

La causa de la M/A aislada se considera multifactorial, aunque se describe herencia autosómica dominante en algunas familias. Pero en el 20-40% de los afectados, la M/A forma parte de un patrón malformativo identificable. El factor causante puede ser ambiental (embriopatía alcohólica, isotretinoína, talidomida, diabetes materna), cromosómico (trisomía 21, 13 y 18), monogénico (Síndrome de Treacher-Collins, autosómico dominante), o formando parte de asociaciones (CHARGE, VATER). Con todo, la condición que se asocia a la M/A más intensamente es la Microsomía hemifacial (MH) (S. de Goldenhar, Secuencia oculo-aurículo vertebral), por lo que algunos autores proponen un continuum entre ambas entidades.

La MH resulta de la afectación del 1º y 2º arco branquial, tiene un fenotipo variable, y a las anomalías craneofaciales pueden asociarse alteraciones cardíacas, vertebrales y del SNC. La mayoría son casos esporádicos, pero puede ser dominante en algunas familias. Afecta a la cara de forma bilateral pero asimétrica. Sus rasgos faciales incluyen malformación unilateral del pabellón auditivo (en todos los grados) y de la mitad de la cara ipsilateral, habitualmente con dermoide epibulbar, apéndices preauriculares y macrostomía. Las anomalías vertebrales y el coloboma del párpado superior son frecuentes. Al igual que la

M/A su mecanismo patogénico se atribuye a causa vascular y/o alteración en la migración de la cresta neural.

Repercusión clínica:

- **Déficit auditivo (conductor y neurosensorial):** Depende de la atresia de meato, defectos de la cadena de huesecillos y displasia de oído interno, existiendo una relación proporcional entre la gravedad del defecto externo y las anomalías del oído medio. (Importancia del cribado auditivo universal neonatal por medio de OEA)
- **Presencia de anomalías vertebrales cervicales**
- **Relación con anomalías renales:** Aunque muy aceptada en la práctica clínica, no existe evidencia epidemiológica concluyente de que los defectos aislados externos de la oreja supongan un aumento de riesgo para malformaciones renales, fuera de los cuadros polimalformativos que asocian defectos renales (Microsomía hemifacial, CHARGE, Branquio-oto-renal (BOR), Townes-Bröcks, Nager, embriopatía diabética). Teniendo en cuenta el fácil diagnóstico ecográfico prenatal de las anomalías renales, ante un RN con anomalías auriculares se aconseja investigar otros rasgos dismórficos (asimetría facial, colobomas, hipoplasia malar, quistes branquiales, anomalías anales), historia familiar de sordera y/o malformaciones renales y diabetes materna. Si alguno de ellos es positivo o hay alteración auricular estructural grave se realizará ecografía renal, tanto para diagnosticar el posible defecto renal como para delimitar el cuadro polimalformativo.

Tratamiento:

- Diagnóstico precoz y seguimiento de la hipoacusia; identificación por medio de TAC de las anomalías de oído medio e interno.
- Reconstrucción por medio de cirugía plástica y ORL (complicaciones por lesión del nervio facial).

Presentamos pacientes demostrativos del fenotipo variable de estas anomalías.

P.2

Ectasia piélica prenatal. Revisión de nuestra casuística. Evolución postnatal

S.T. Jiménez Gil de Muro, C. Cristóbal Navas, A.I. Fernández Lorente, C. Garijo Ayestarán.

Servicio de Pediatría. Fundación Hospital de Calahorra. Calahorra (La Rioja).

OBJETIVOS:

Revisar los casos que se han presentado de malformaciones renales y del aparato urinario detectadas por ecografía prenatal (fundamentalmente ectasia piélica) en nuestra unidad obstétrica pediátrica, para ver qué evolución posterior han llevado. Asimismo se han revisado también los casos postnatales que debutaron con infección del tracto uri-

nario (ITU) a los que se realizó ecografía posteriormente para ver qué porcentaje de éstos presentaban patología estructural no detectada durante la gestación.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Revisión de historias clínicas de niños nacidos en nuestro hospital entre el 1 de febrero de 2001 hasta el 30 de junio de 2005. Durante este período hubo 2.117 nacimientos. Se ha realizado un análisis descriptivo de los datos encontrados.

RESULTADOS:

La incidencia encontrada del diagnóstico prenatal de patología renal o del aparato urinario en nuestro hospital es de 1,5%. Un 73% eran varones y un 27% mujeres. Dentro de ellos hemos detectado un 93,5% de ectasia piélica (n=29) y un 6,5% de otras patologías (n=2: un caso de megavejiga y quistes renales asociados con craneosinostosis y un caso de agenesia renal). Tras realizar la ecografía postnatal inicial a partir del séptimo día de vida, fueron dados de alta por normalidad un 41% de los pacientes (n=12), se confirmó la ectasia piélica en un 55% de los casos (n=16) y se perdieron un 4% de los casos (n=1). A los 16 casos en los que se confirmó la ectasia postnatal se les realizó CUMS y encontramos entonces que en un 75% de los casos (n=12) no existía reflujo vesico-ureteral (RVU), en un 19% (n=3) sí que existía RVU grado III-IV, que precisó en los tres casos cirugía. Un 6% de los casos (n=1) se perdió en esta fase. En los casos de dilatación piélica prenatal, confirmada postnatalmente y en los que no se halló RVU en la CUMS se siguieron controlando y realizando diferentes exploraciones complementarias encontrando que en un 42% de éstos (n=5), persiste la dilatación piélica sin otra patología asociada ni complicaciones, en otro 42% (n=5), desapareció la dilatación piélica en ecografías sucesivas y fueron dados de alta, en un 8% (n=1) se detectó una estenosis de la unión pieloureteral y en otro 8% (n=1), apareció un doble sistema pielocalicial con litiasis renal en el piélon inferior que ha precisado litotricia y está siendo controlado por urología. De las 29 ectasias piélicas de diagnóstico prenatal por tanto, en 5 casos (17%) se detectó patología de forma global.

Por otro lado se han revisado también los casos de ITU estudiados en nuestro hospital y que no tenían un diagnóstico previo prenatal de alteración del tracto urinario. Todos tenían menos de un año de vida en el momento de la primera ITU. A estos se les realizó una ecografía en la que se hallaron alteraciones en un 42% (n=5) y fue normal en un 58% (n=7). Posteriormente se realizó CUMS en aquellos casos con patología en la ecografía y en el 100% se encontró un RVU de diferentes grados. En un 60% (n=3) se solucionó el RVU de forma espontánea y en el 40% (n=2) precisó corrección quirúrgica.

Actualmente controlamos por tanto en nuestro servicio diez casos de patología renal (8 son RVU), de los cuales un 50% lo han sido por diagnóstico prenatal y el otro 50% por estudio a raíz de una ITU.

CONCLUSIONES:

La ecografía renal prenatal alterada se corresponde con patología del aparato urinario en un 17% de los casos mientras que el 100% de los estudios ecográficos alterados tras una ITU se corresponden con patología de éste. La mitad de la patología renal que se ve en los primeros años de la vida en pediatría se detecta de forma prenatal y la otra mitad se detecta tras la primera ITU (que suele ocurrir durante el primer año de la vida) en niños que prenatalmente no presentaban alteraciones a ese nivel. Podríamos concluir también, al menos en nuestro estudio, que la patología detectada de forma prenatal suele ser más grave que la detectada tras la primera ITU, ya que hasta el 60% de los casos de RVU detectados tras la primera ITU se resolvieron espontáneamente y sólo el 40% precisó cirugía mientras que el 100% de los casos detectados de forma prenatal precisaron cirugía.

P.3

Agnesia peronea y otros defectos de reducción de miembros. ¿Forma incompleta de síndrome fatco?

D. Arjona, B. Martín-Sacristán, V. Félix, M. Herrera, M.D. Sánchez Redondo, A. Crespo, A. Pantoja, F. Estévez, A. Ureta.

Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de la Salud". Toledo.

INTRODUCCIÓN:

Son infrecuentes las publicaciones de anomalías de reducción de miembros con agnesia peronea asociada a oligosindactilia. Courtens y cols. proponen, tras revisar la literatura, como síndrome FATCO la asociación de agnesia de peroné, campomelia tibial y oligosindactilia, asimismo admiten la posibilidad de formas incompletas de dicha asociación.

CASO CLÍNICO:

Varón nacido tras gestación de 36 semanas, escasamente controlada, complicada con ITU al tercer mes. Parto cesárea por eclampsia grave (tensión arterial 210/110). Apgar 9/10. Padres de 19 y 23 años, no consanguíneos. Padre nacido con pié varo tratado con férula. Dos abortos espontáneos previos, no otra patología familiar.

Exploración física: peso 2.475 g. y talla 46 cm. En extremidad inferior derecha presenta cadera inestable, hipotrofia de glúteo y muslo, severo acortamiento de la pierna, rodilla luxada, pterigium poplíteo y pie en varo aducto, con oligodactilia de primer dedo y sindactilia completa de segundo y tercero. La analítica convencional, serología de infección congénita y estudios ecográficos (cerebral, abdominal y cardíaco), fueron normales. Cariotipo 46,XY, normal con técnicas de bandas GTG. Ecografía de caderas muestra cobertura ósea de 20-30%. Serie ósea normal, excepto MID con agnesia peronea, hipoplasia tibial (acortamiento 33%), cuatro metatarsianos y falanges correspondientes de características normales. Resto de examen físico por aparatos normal. Desarrollo psicomotor a los 6 meses normal.

DISCUSIÓN:

El peroné es el hueso largo que con mayor frecuencia está ausente de forma congénita. La agnesia peronea suele ser unilateral, esporádica y aislada; aunque pueden existir casos familiares o bilaterales. Es más frecuente su asociación con defectos craneales, oculares y postaxiales de miembros. También ocurre en síndromes como Sd. de Du Pan, el complejo FFU, complejo de disinosostosis, etc...

Courtens presenta un caso con agnesia peronea, hipoplasia y angulación tibial y oligosindactilia en el pie ipsilateral y en la mano contralateral. Tras revisar la literatura y encontrar cinco casos con las mismas características propone una nueva asociación llamada FATCO, con agnesia peronea, campomelia tibial y oligosindactilia como criterios comunes. La etiología de dicho síndrome es desconocida aunque apunta una herencia con penetrancia variable y casos con expresividad incompleta.

Nuestro paciente cumple varios de los criterios mayores. No presenta campomelia tibial, aunque sí hipoplasia tibial, agnesia peronea con micromelia, defecto preaxial, con ausencia de primer dedo del pie y sindactilia de 2º y 3º dedo, y luxaciones de cadera y rodilla, sin afectación de manos. En la familia el padre tuvo pie varo, hay dos abortos espontáneos y pertenecen a la misma localidad, por lo que se puede especular con la posibilidad de patrón de herencia recesiva.

Nuestro caso podría corresponder a una de las formas incompletas que postula Courtens.

P.4**Hipoplasia congénita del S.N.C.**

F. Gómez Sabrido, A. Jiménez Moya.

Servicio de Pediatría. Hospital del Ib-Salut Verge del Toro. Menorca. Baleares.

Recién nacido varón de 2.580 g. de peso, talla: 48 cm. y PC: 32 cm. Nacido a término por parto cefálico espontáneo, madre primigesta de 35 años con grupo sanguíneo O y Rh positivo. Padres no consanguíneos. Diagnosticado durante el embarazo de hipoplasia de cuerpo caloso por ecografía. Apgar 5 al primer minuto, precisando reanimación con administración de oxígeno con presión positiva continua, con recuperación posterior. Se aprecia hipotonía generalizada, ausencia de reflejos arcaicos, artrogriposis y pie derecho zambo reductible manualmente. Una vez estabilizado, se traslada al hospital infantil San Juan de Dios en Barcelona, donde es diagnosticado de "Retraso psicomotor, hipotonía axial, microcefalia, micrognatia, artrogriposis, malformaciones del SNC y neuropatía axonal".

Es remitido de vuelta a nuestro Hospital con 65 días de vida, con pronóstico infausto, presentando además de lo referido anteriormente, discreto tiraje, disnea, soplo cardíaco sistólico III/IV, bajas saturaciones de oxígeno, hipotonía muy marcada y movimientos de balanceo anteroposterior de la cabeza a ratos y progresiva disminución de la ingesta.

Se practica Rx de tórax durante su ingreso, objetivándose elevación hepática con colapso pulmonar inferior y medio derecho, por probable pérdida de tono diafragmático homolateral. Presenta además infección urinaria por E. coli. Recibió tratamiento con fluidos i.v., oxígeno y antibióticos, con empeoramiento progresivo, falleciendo a los 20 días de su ingreso.

Exámenes complementarios:

Cariotipo: 46, XY.

PP metabólicas sin hallazgos patológicos.

RMN: Hipoplasia de cuerpo caloso, dilatación de los ventrículos laterales de predominio occipital, atrofia cortical, hipoplasia cerebelosa e hipoplasia protuberancial.

EEG: Trazado durante la vigilia normal.

PEV por flash: Anormal, sin respuestas corticales reproducibles.

PEAT: Anormal, signos de afectación central de la vía en el tronco desde los oídos.

EMG-ENG: Polineuropatía axonal sensitivo motora difusa.

Ecocardio: Fosa oval permeable.

Fondo de ojos: O.D. múltiples hemorragias intrarretinianas. O.I.: normal.

PP serológicas: Negativas.

Anatomía patológica (resumen): **Macroscópica:** Aspecto gelatinoso inmaduro del tejido cerebral y cerebeloso. Ausencia de diferenciación entre sustancia blanca y gris, aparente falta de mielinización. Dilatación ventricular extrema, ganglios basales muy pequeños, cuerpo caloso extremadamente fino, muy llamativa la disminución del tamaño del tronco. Pedúnculos cerebrales, protuberancia y bulbo raquídeo muy pequeños. **Microscópica:** Reducción de la mielina, astrocitosis, pérdida neuronal moderada en córtex, neuronas ectópicas. Edema y pérdida neuronal, astrocitosis y calcificaciones de los ganglios basales. En el tronco cerebral, la vía piramidal se halla muy reducida en tamaño así como las fibras transversas de la protuberancia. Pérdida neuronal y astrocitosis en las vías bulbares. Edema y reducción manifiesta de neuronas en la asta anterior de la médula espinal, que afecta principalmente a neuronas grandes.

P.5**Peritonitis meconial intraútero**N. Haro Monteros¹, I. Riaño Galán¹, J. Pinto Blázquez², G. Calvo González¹, M.E. Suárez Menéndez¹.¹Servicio de Pediatría y²Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Agustín. Avilés (Asturias).**RESUMEN HISTORIA:**

1º hijo. Padres 27 y 28 años, sanos. Gestación controlada. En Ecografía de la 32 semana: Polihidramnios severo, ascitis fetal y sospecha de malformaciones de extremidades. 48 horas después parto por cesárea. Apgar 3/5/7. **Exploración al nacer:** Mujer, peso 2.260 g. Anasarca, dismorfia facial: frente amplia y abombada, orejas de implantación baja, paladar ojival. Abdomen muy distendido, con piel brillante. Extremidades superiores: codos en flexión forzada, con marcada rigidez de hombros y codos que impedía movilización pasiva, manos con pulgar en oposición y 2º y 4º dedos superpuestos sobre el 3º y en flexión. Extremidades inferiores en extensión forzada, rodillas rotadas hacia fuera, pies "en mecedora". **Exámenes complementarios:** Hemograma, coagulación, estudio hematológico, bioquímica, pruebas de función hepática, alfa-1-antitripsina, alfa-fetoproteína, complementos C3 y C4 normales. Estudios de imagen: RX tórax, serie ósea, columna: sin hallazgos. RX pelvis: luxación bilateral cadera. RX simple abdomen y ecografía abdominal: ascitis severa, múltiples calcificaciones diseminadas "como lluvia de perdigones" en peritoneo y mesenterio. Ecografía transfontanelar normal. Cariotipo 46, XX normal. ECG normal. **Evolución:** No presentó distress respiratorio. Con diuréticos, desaparición de edemas periféricos y marcada disminución de la ascitis (-300 g. en 2 días). Al tercer día se inició alimentación enteral por sonda. A los 6 días de vida, presenta clínica compatible con sepsis, recibiendo antibioterapia y dieta absoluta. La evolución fue desfavorable, siendo éxitus al 8º día de vida. **Necropsia:** No hallazgos de perforación en el intestino. No malformaciones ni infiltraciones viscerales.

DISCUSIÓN:

Se trata de una peritonitis química, por extravasación de meconio debido a perforación intestinal en relación con procesos obstructivos y/o isquémicos. Es una entidad infrecuente (1: 35.000 recién nacidos vivos). La fibrosis quística es una de las posibles causas. En nuestro paciente el diagnóstico molecular realizado en los padres fue negativo. La perforación intestinal intrauterina puede resolverse espontáneamente, sin hallazgo tras el nacimiento, como ocurrió en nuestra paciente, no encontrándose ninguna perforación en la necropsia. En otros, se trata de malformaciones digestivas: atresias, vólvulos, divertículo de Meckel, etc. La infección materna por Parvovirus también podría ser una causa. En nuestro caso no se hicieron estudios específicos ni en la madre ni en el bebé, pero no se hallaron anemias ni alteraciones hematológicas sugestivas de dicha infección. La causa de la perforación no pudo ser determinada, lo mismo que ocurre en un alto porcentaje de los casos. Las alteraciones descritas en la extremidades podrían estar relacionadas con la falta de movilidad intraútero (polihidramnios severo), ya que no se vieron anomalías óseas y se descartó cromosomopatía.

P.6

Ictiosis congénita: bebe colodión

M.M. García¹, P. Villalobos¹, A. Cabacas¹, S. Schneider¹, L. Rey¹, J. Zatt¹, L. Mayol¹, E. Riera¹, M. Urcelay², M.J. Muntané³, M.V. Huertas³.

¹Servicio de Pediatría,

² Servicio de Dermatología y

³Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Figueres. Figueres (Girona).

CASO CLÍNICO:

Recién nacido de sexo femenino fruto de una primera gestación de padres jóvenes, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés. Embarazo y parto de curso normales. Presenta a la exploración clínica aspecto de bebé colodión con membrana cutánea que envuelve la totalidad de la superficie cutánea, incluyendo manos y pies con restricción cutánea y discreta hipoplasia de falanges distales. Limitación de la extensión de las articulaciones de codo y rodillas. Ectropion y eclabion. No otras alteraciones a destacar. Resto de exploración clínica normal.

El diagnóstico clínico fue el de bebé colodión por posible ictiosis congénita.

Se efectuó punch cutáneo que mostró la presencia de una epidermis acantósica con hiperqueratosis ortoqueratósica y paraqueratósica compatible con ictiosis lamelar.

Se efectuó tratamiento tópico con emolientes cutáneos y pomada lubricante ocular produciéndose un desprendimiento progresivo de la membrana cutánea durante la primera semana de vida.

La evolución clínica ha sido satisfactoria presentado un desarrollo ponderoestatural y psicomotor adecuados. Presenta mínima hiperqueratosis en espalda.

El estudio genético practicado (ECEMC) fue normal. No se ha efectuado hasta el momento actual estudio molecular.

COMENTARIOS:

El bebé colodión puede ser la forma de presentación neonatal de diversos tipos de ictiosis congénita. De la casuística recogida en el ECEMC en los últimos 25 años (más de 2 millones de recién nacidos de toda España), únicamente 34 presentaban manifestaciones neonatales de ictiosis congénita, de los cuales 19 se presentaron en forma de bebé colodión (1 caso de 107.926 RN).

A pesar de la espectacularidad clínica al nacimiento, no siempre implica un diagnóstico evolutivo desfavorable y se ha de tener en cuenta este hecho cuando se informe a las familias sobre la enfermedad y pronóstico evolutivo.

Es importante intentar un diagnóstico molecular que permita confirmar el diagnóstico posibilitando el consejo genético y el diagnóstico prenatal.

P.7

Bebe colodión: presentación de un caso

J.L. Pérez Fernández¹, M. Landa Gorriz¹, M. García Barcina², B. Barreña Ocejá¹, G. Saitúa Iturriaga¹, T. Martínez Astorquiza³.

¹Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría,

²Unidad de Genética y

³Servicio de Obstetricia del Hospital de Basurto. Bilbao.

INTRODUCCIÓN:

El bebé colodión se presenta como un recién nacido recubierto con una membrana transparente, lisa y brillante similar al celofán, que tracciona y fisura la piel y que al desprenderse puede provocar alteración de la termorregulación y riesgo de infección.

CASO CLÍNICO:

Recién nacido a término remitido a los tres días de vida, por presentar desde el nacimiento lesiones descamativas generalizadas, sobre base eritematosa, con menor afectación de palmas y plantas. Queratosis en cara, ectropion.

Padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Embarazo por ICSI.

De las pruebas complementarias realizadas destacan: urea 99mg/dl, creatinina 2,47 mg/dl, Na 180 mg/dl. Resto normal.

Biopsia cutánea: hallazgos compatibles con Ictiosis Lamelar.

Cariotipo: 46,XY normal.

EVOLUCIÓN:

La deshidratación hipernatrémica se trató con rehidratación oral y se realizaron cuidados específicos de la piel. Evolución clínica hacia una Eritrodermia Ictiosiforme Congénita.

COMENTARIO:

El bebé colodión es la expresión clínica neonatal de distintas formas de ictiosis, grupo de enfermedades que se expresan por descamación persistente, crónica y generalizada. Lo más importante es mantener la integridad de la barrera cutánea disminuyendo así la pérdida de líquidos y electrolitos y el riesgo de sepsis.

La Ictiosis Lamelar, de herencia Autosómica Recesiva, se presenta en 1/300.000 recién nacidos. Más del 90% tienen una alteración en el gen TGM-1, localizado en el cromosoma 14, aunque la misma mutación puede producir distintas formas clínicas. En nuestro caso no se observa alteración en el gen TGM-1 ni en el gen ALOX 12B.

P.8

Síndrome de Treacher Collins en tres generaciones sucesivas

S. Martínez-Santana¹, V. Mitjà Juan¹, E. Ametller¹, A. Trujillo¹, M. Sánchez¹, C. González¹, A. Píera¹, J.M. Sánchez Palomero².

¹Servicio de Pediatría y

²Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Girona "Dr. Josep Trueta". Girona.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Treacher Collins (OMIM154500) es una alteración del desarrollo craneofacial que se produce como consecuencia de mutaciones en el gen "treacle" (TCOF1) que se ha localizado en el cromosoma 5q32-q33.1. Es de herencia autosómica dominante con expresividad variable y parece haber un incremento en la expresividad cuando se transmite por línea materna y un descenso de la misma cuando se transmite por línea paterna. Prevalencia en el ECEMC: 0.074/10.000.

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Recién nacido hembra fruto de una primera gestación en una mujer de 25 años afecta del síndrome de Treacher Collins (lo mismo que su madre), de curso normal excepto una infección urinaria en el cuarto mes tratada con antibióticos. No hábitos tóxicos ni exposición a teratógenos conocidos. Padre sano de 26 años. No consanguíneos. Parto eutócico a la 41 semanas de gestación con un peso de 3.200 g., talla 48 cm. y perímetro cefálico 34.5 cm. En la exploración neonatal destacan los siguientes rasgos: oblicuidad palpebral antimongoloide,

ausencia de pestañas en párpados inferiores, atresia de conducto auditivo externo con pabellones auriculares pequeños y dismórficos, microrretrognatia, hipoplasia malar y fisura palatina completa. Ecografías cerebral y abdominal normales. Ecocardiografía: CIA ostium secundum de 6 mm. con aneurisma de la fosa ovalis. Examen oftalmológico normal. TAC del peñasco: ausencia de conducto auditivo externo con hipoplasia de las estructuras del oído medio y estructuras del oído interno bien desarrolladas.

COMENTARIOS:

En la familia que presentamos parece darse el fenómeno de anticipación. Además del seguimiento por parte de otorrino para la colocación de prótesis auditivas (sordera de conducción), hay que tener en cuenta el control por parte de oftalmología, por la posibilidad de cataratas de aparición tardía (Beibesheimer and Fredrik: 2004).

P.9

Síndrome del pterigium poplíteo

S. Martínez-Santana¹, A. Durán¹, V. Mitjà Juan¹, M.M. García², L. Mayol¹, C. Casas¹, C. Serra¹, P. Sáez¹.

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Dr J. Trueta. Girona.

² Servicio de Pediatría. Hospital de Figueres. Girona.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome del pterigium poplíteo (OMIM 119500) se produce como consecuencia de mutaciones en el gen que codifica el factor-6 regulador del interferón (IRF6), que se ha localizado en el cromosoma 1q32-q41. Es de herencia autosómica dominante con expresividad variable y penetrancia incompleta (Gorling et al. 1976). Clínicamente se caracteriza por pterigium poplíteo, pterigium intercrural, fisura palatina con o sin labio leporino, hoyuelos en el labio inferior, syngnathia, adhesiones interpalpebrales (ankyloblepharon), piel sobre el primer dedo de los pies en forma piramidal (rasgo muy característico de este síndrome) y anomalías genitales.

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Recién nacido varón, fruto de un cuarto embarazo de curso normal, en una mujer de 29 años de etnia árabe. No hábitos tóxicos ni exposición a teratógenos conocidos. Padre de 46 años, de etnia árabe. Parto a las 26 semanas de gestación con un peso al nacimiento de 820 g., talla? y perímetro cefálico: 25 cm. A la exploración destaca la presencia de una membrana poplíteo bilateral extendiéndose desde el tercio inferior de la región tibial posterior hasta la tuberosidad isquiática, con limitación de la extensión de ambas EEII a 30°. Luxación completa tibio-astragalina con inversión de ambos pies y talo valgo. Hipoplasia de bolsas escrotales; testículos no palpables.

COMENTARIOS:

Al tratarse de un síndrome de herencia autosómica dominante, la identificación de portadores con manifestaciones mínimas facilitará cuantificar el riesgo en sus descendientes y la posibilidad de diagnóstico prenatal (difícil).

En cuanto a su prevalencia, creemos que es el primer caso registrado en el ECEMC.

P.10

Síndrome de Zellweger: revisión del problema

B. Martín-Sacristán¹, A. Pantoja¹, V. Félix¹, M. Herrera¹, C. Villaespesa², J. Florensa², B. Merinero³, A. Ureta¹.

¹ Servicio de Neonatología y

² Servicio de Radiología Infantil del Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

³ Servicio de Genética Molecular U.A. Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Zellweger o síndrome cerebro-hepato-renal se caracteriza por dismorfia craneofacial, alteración neurológica con marcada hipotonía y afectación de otros órganos. Es la forma más grave de un grupo de enfermedades denominadas peroxisomales, en las cuales se encuentran afectadas las vías metabólicas que se localizan en el peroxisoma, (organela encargada de la betaoxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga, la síntesis de plasmalógenos y otras múltiples funciones). Las enfermedades peroxisomales se clasifican en dos grupos: **Grupo 1**. Por alteración en la biogénesis y ensamblaje del peroxisoma que incluye: síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal, enfermedad de Refsum infantil (variantes de un mismo trastorno con distinta afectación fenotípica y gravedad) y la condrodistrofia puntada rizomélica. **Grupo 2**. Incluye defectos enzimáticos aislados siendo el más frecuente la adrencondrodistrofia ligada al X.

La frecuencia es variable en los distintos países, estimándose entre 1/20.000 a 1/100.000 recién nacidos. Aportamos un nuevo caso de este síndrome poco frecuente y de escasas referencias bibliográficas.

CASO CLÍNICO:

Varón de 2.590 g., producto de gestación de 38 semanas, no controlada. Padres jóvenes, consanguíneos en segundo grado. Ingresó por fenotipo peculiar: braqui-turricefalia, fontanelas ampliamente abiertas, facies aplanada, frente amplia, hipoplasia ósea de arcos superciliares, raíz nasal ancha, pabellones auriculares de implantación baja y posterior, piel redundante en cuello, criptorquidia bilateral, artrogripopsis múltiple e hipotonía generalizada.

Exámenes complementarios: Rutinarios y TORCH normales. Cariotipo sin alteraciones. Ecografía cerebral: ventriculomegalia y quistes subependimarios. Ecografía abdominal: displasia renal multiquistica bilateral. Resonancia magnética (RM): córtex de aspecto displásico, con evidencia de anomalías en la migración neuronal. Serie ósea: calcificaciones periarticulares en rodillas y caderas. Potenciales evocados auditivos: hipoacusia severa bilateral. Estudio de fondo de ojo: sin hallazgos.

Estudio metabólico: En plasma, ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) muy elevados: C 26:O 7.6 $\mu\text{mol/l}$ (valores normales: 0.55+/-0.17); C26:O/C22:O 0,63 $\mu\text{mol/l}$ (v.n.: 0.02+/-0.004); C24:O/C22:O 2.14 $\mu\text{mol/l}$ (v.n.: 0.77+/-0.12); los plasmalógenos en eritrocitos muy disminuidos. Cultivo de fibroblastos: actividad deficiente de DHAPAT (Dihidroxiacetona-fosfato-acil-transferasa), ausencia de peroxisomas y de actividad de Acil-CoA oxidasa, que corroboran el diagnóstico.

Evolución:

Depresión neurológica, hepatomegalia progresiva con colestasis y exitus a los 88 días de vida por fallo multiorgánico.

DISCUSIÓN:

En el síndrome de Zellweger, prototipo de síndrome dismórfico de causa metabólica se asocian: **1) Alteraciones neurológicas graves:** gran hipotonía e inmovilidad, retraso psicomotor precoz y severo con crisis epilépticas. La RM cerebral puede mostrar ventriculomegalia, más mar-

cada en astas occipitales, paquigiria y polimicrogria, sobre todo, en las regiones perisilvianas y, a veces, hipoplasia del vérmix cerebeloso y parte posterior del cuerpo calloso. **2) Alteraciones fenotípicas y anomalías en otros órganos:** hepatoesplenomegalia, quistes renales y anomalías esqueléticas, caracterizadas por calcificaciones punteadas en articulaciones de rodillas y cadera. Pueden presentar opacidades corneales, pérdida posterior de la función visual e hipoacusia severa. El pronóstico de estos pacientes es infausto, con una supervivencia que apenas alcanza el año de vida. No existe tratamiento.

Para realizar el diagnóstico: A) Cuantificar los AGCML en plasma y los plasmalógenos en eritrocitos, ácido fitánico, ácido pristánico, ácidos poliinsaturados y ácidos biliares; también ácidos orgánicos en orina, con elevación de alfa-hidroxiácidos y epoxiácidos. B) Biopsia hepática: Muestra la ausencia de peroxisomas, mediante microscopía electrónica o por inmunolocalización de catalasa y alanino-glioxilato-aminotransferasa (AGT), enzimas de la matriz peroxisomal que, en ausencia de peroxisomas, se localizan en el citoplasma. C) En cultivo de fibroblastos se realiza la técnica de grupos de complementación para el estudio genético-molecular y análisis de las distintas proteínas deficitarias (peroxinas) codificadas por los genes PEX. Las mutaciones en el PEX 1 se encuentran en más de la mitad de los pacientes con fenotipo Zellweger. Para el diagnóstico prenatal hay que recurrir a la biopsia de vellosidades coriales o análisis del líquido amniótico.

Se debe sospechar enfermedad peroxisomal ante todo recién nacido hipotónico con fenotipo peculiar y fontanelas muy amplias; importante para posteriormente realizar el consejo genético y diagnóstico prenatal.

P.11

Síndrome de Prader Willi en pretérmino de 33 semanas de gestación

I. Leiva¹, V. Esteban¹, J.C. Salazar¹, C. Sierra¹, L. Rodríguez², P. Martín¹, J. de la Cruz¹

¹ Servicio de Pediatría, Hospital Materno-Infantil de Jaén. Jaén.

² Sección de Genética del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El SPW se trata de un desorden neuroendocrino descrito por primera vez en 1956 por Prader, Labhart y Willi. Su incidencia global se estima entre 1/10.000 y 1/25.000 recién nacidos vivos. Se trata de recién nacidos de ambos sexos que se caracterizan por hipotonía, hiporreflexia, escasez de movimientos y alteraciones deglutorias. Su diagnóstico resulta difícil en el periodo neonatal ya que el fenotipo dismorfológico y conductual típico no está presente hasta años posteriores. Los datos más recientes en relación con la alteración genética que subyace en el SPW señalan que el 65% de los casos se deben a deleciones de la región 15q11-13 de procedencia paterna, hasta el 25% de los casos disomías uniparentales del cromosoma 15 materno y entre el 2 y 5% de los pacientes restantes muestran un patrón de metilación alterado que podría corresponder a la existencia de una mutación en el centro de "imprinting" que regule la desmetilación (activación) de la región 15q11-13 de origen paterno. Afecta en la mayoría de los casos al gen SNRPN responsable de la expresión de diversos polipéptidos que puede ser diagnosticado por técnicas de hibridación PCR y FISH. Presentamos un caso de SPW neonatal con estudio genético complementario.

CASO CLÍNICO:

Pretérmino de 33 semanas de gestación. Antecedentes perinatales: Madre de 26 años de edad. Séptima gestación, 5 abortos anteriores, hijo varón sano de 13 meses de edad. Gestación actual finalizada en cesárea electiva por polihidramnios y escasos movimientos fetales. RN afecto de hipotonía generalizada, defecto de succión, hipogenitalismo con criptorquidia bilateral y bolsas escrotales hipoplásicas. Distrés respiratorio que precisa ventilación mecánica durante 15 días con sepsis concomitante en tratamiento con pauta antibiótica nosocomial. Tras estabilización pasa a Servicio de Neonatología, donde permanece durante 30 días. Se evidencia mejora de hipotonía, así como de la succión, persistiendo acidosis respiratoria compensada y dependencia de oxígeno tras alta. Se realizan las siguientes pruebas complementarias: ECO cerebral, abdominal y cardíaca normales. EEG: normal. EMG con disminución de velocidad motora. RMN cerebral normal. Perfil tiroideo normal. Enzimas hepáticas y CPK normales. Estudio de eje hipotálamo-hipofisario normal. Cariotipo convencional 46,XY normal. Resulta definitivo el cariotipo de alta resolución a las 3 semanas de vida, solicitando FISH SPW que evidencia deleción paterna de novo 15q11-13. El diagnóstico temprano permitió una planificación del alta orientada al seguimiento multidisciplinario.

CONCLUSIONES:

1) Presentación de un caso de SPW en un pretérmino de 33 semanas de gestación, diagnosticado al mes de vida. Destacamos la importancia del diagnóstico diferencial incluyendo SPW ante hipotonía severa acompañada de complicaciones respiratorias y deglutorias e hipogenitalismo. El diagnóstico temprano mejora el pronóstico y favorece una estimulación precoz adecuada. 2) Importancia de estudio genético y su aplicación en el consejo de gestaciones posteriores. En el caso presentado debido a una deleción, al igual que ocurre en los casos de disomía uniparental, el riesgo de recurrencia en otro hijo se estima inferior al 1%. A diferencia de los casos de mutaciones del centro del "imprinting" en los cuales el riesgo que puede alcanzar es del 50% en embarazos siguientes, con una probabilidad de portadores de un 25%.

P.12

Identificación de un cromosoma marcador supernumerario derivado del 18

J.L. Pérez Fernández¹, Z. Hernando Zárate¹, J. Calzada Barrera¹, M. García Barcina², P. Madero Barrafon³, G. Saitúa Iturriaga¹.

¹ Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría y

² Unidad Genética del Hospital de Basurto. Bilbao.

³ Centro de Análisis Genéticos. Zaragoza.

INTRODUCCIÓN:

La prevalencia al nacimiento de individuos con un cromosoma extra estructuralmente anormal se sitúa en torno al 2-7/10.000. Estos cromosomas, denominados según la nomenclatura ISCN cromosomas marcadores, derivan con más frecuencia de cromosomas acrocéntricos, fundamentalmente del 15, y su repercusión fenotípica varía en función del cromosoma implicado. El riesgo de fenotipo anormal asociado a un cromosoma marcador derivado de un autosoma no acrocéntrico *de novo* se sitúa en torno al 28% frente al 7% si es derivado de un acrocéntrico (excluido el 15).

CASO CLÍNICO:

Madre de 32 años con un embarazo controlado, no medicado ni radiado.

Cesárea por no progresión en la semana 38. Presentación transversa, oligoamnios severo, APGAR: 9/10, pH de cordón 7,27.

Recién nacido, hombre. Peso: 2.150 g. (<P₁₀). Longitud: 45,5 cm. (<P₁₀). Perímetro craneal: 32 cm. (<P₁₀). Índice ponderal: 2,2 (<P₁₀). Fenotipo peculiar. Rigidez articular múltiple con limitación de extensión en codos, rodillas y ambas caderas. Dedos largos con aducción de ambos pulgares. Labios finos, retrognatia, pabellones auriculares de implantación baja, desviación hacia la derecha de la comisura bucal por hipoplasia hemiorbicular del labio. Mamilas separadas.

Ecografía cardíaca, abdominal y cerebral normales.

Ecografía caderas: en ambas caderas se visualiza una cobertura ósea inferior al 50%, así como una ligera rectificación de acetábulo y desplazamiento lateral de la cabeza femoral.

Rx de caderas: techo acetabular con angulación superior a 45°, líneas de Shelton continuas.

Rx de tórax: 12 pares de costillas finas.

Rx de columna: escoliosis lumbar.

Otoemisiones acústicas: normales

Cariotipo: 47,XX, +der(18)(18pter-18p11.31(del 18p11.2?)-cen).

Cariotipo materno y paterno: normales.

COMENTARIO:

El análisis citogenético puso de manifiesto la presencia de un cromosoma marcador de novo. Mediante técnicas de FISH (hibridación in situ fluorescente), MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification) y análisis de microsátelites (STRs) se ha determinado que el marcador está constituido por el centrómero y regiones del brazo corto del cromosoma 18, incluidas la región telomérica 18p, la región subtelomérica 18p y brazo corto hasta la región 18p11.31. La fórmula cromosómica queda establecida como: 47,XX,+der(18)(18pter---18p11.31(del 18p11.2?)-cen).

La zona descrita entre paréntesis determina una trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 18. A pesar de la alta frecuencia de trisomías 18 detectadas pre y postnatalmente, sólo se han referenciado seis casos de cromosoma marcador derivados del 18.

P.13**Tetrasomía parcial 22q11 (Síndrome Ojo de Gato / Cat Eye Syndrome / CES)**

J.C. Salazar Quero¹, I. Leiva Gea¹, M.V. Esteban Marfil¹, J.F. Expósito Montes¹, J. de la Cruz Moreno¹, L. Rodríguez Martínez².

¹ Servicio de Pediatría, Hospital Materno-Infantil de Jaén. Jaén.

² Sección de Genética del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

El síndrome ojo de gato es una cromosopatía rara, con una incidencia estimada de 1/50.000-1/150.000, inicialmente descrita por Schachenmann, Schmid y Fraccaro en 1.965 como síndrome de coloboma de iris, atresia anal y cromosoma extra marcador, que en 1.981 se filió como derivado del cromosoma 22. El coloboma de iris, que inicialmente dió nombre al síndrome, está presente en sólo la mitad de los casos.

Clínicamente se caracteriza además por hendiduras palpebrales anti-mongoloides, hipertelorismo, apéndices y/o fositas preauriculares, mal-

formaciones cardíacas y renales y, desarrollo psicomotor normal o casi normal, existiendo una gran variabilidad fenotípica que obliga a realizar estudio cromosómico a los padres si presentan características mínimas.

El diagnóstico está basado en la presencia de un cromosoma extra marcador, el cual, mediante examen FISH, es derivado del cromosoma 22 y contiene 2 copias de la región crítica CES en 22q11 proximal, que contiene los satélites, el brazo corto, el centrómero y parte del brazo largo (22pter-q11). Dicho segmento está, por tanto, cuadruplicado (tetrasomía), aunque también se han descrito casos con fenotipo CES y 3 copias de esta región (trisomía). Así mismo, se han delimitado 2 variantes cromosómicas del síndrome en relación con los puntos de ruptura de la deleción 22q11.2 (S. de DiGeorge/velocardiofacial): así, en la variante tipo I (menor) el segmento duplicado llega hasta el punto de ruptura proximal de la deleción, mientras que el tipo II (mayor) se superpone con el punto distal de ruptura encontrado en dicha deleción. Esto sugiere que existen varias zonas de inestabilidad cromosómica en 22q11.2 que intervendrían tanto en deleciones como duplicaciones. Sin embargo, no existe correlación entre la variedad cromosómica y la gravedad del síndrome, por lo que su evaluación carece de valor pronóstico.

Presentamos el caso de un recién nacido con anomalías faciales características y anomalía cardíaca como única malformación mayor.

CASO CLÍNICO:

Se trata de un RN a término, que corresponde a primera gestación de padres sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés. Ingresa inicialmente en la unidad de neonatología por detectar soplo cardíaco ya en paritorio. En la exploración física destaca facies peculiar con frente y fontanelas amplias, hipertelorismo, hendiduras palpebrales en posición antimongoloide, fositas preauriculares bilaterales y 3 apéndices preauriculares izquierdos, uno de ellos pediculado que se necrosa espontáneamente al 7º día de vida; soplo cardíaco 3/6 sin repercusión hemodinámica y criptorquidia izquierda, palpándose teste en conducto al 4º día de vida. Desarrollo psicomotor evolutivamente normal. Se realizó ecografía cerebral y abdominal, mapa óseo, fondo de ojo y potenciales evocados auditivos, todo ello normal. La ecocardiografía muestra CIV subaórtica con estenosis pulmonar. Cariotipo convencional: 47,XY,+mar. Cariotipo de alta resolución con FISH: 47,XY,+mar(22).ish(der22)(D22Z1+)(D22S75+). Cariotipo de los padres (fenotípicamente normales): Normal.

CONCLUSIONES:

Dado que ni el coloboma de iris ni la atresia anal son obligatorios para el diagnóstico y la amplia variabilidad fenotípica, el diagnóstico de sospecha se hará a través de las anomalías menores características del síndrome, siendo las anomalías preauriculares las más frecuentes. El diagnóstico precoz permitió en nuestro caso un adecuado seguimiento y la posibilidad de consejo genético a la familia.

P.14

Paciente con trisomía parcial 4p y monosomía parcial 9p derivado de traslocación (4;9) materna

M.P. Martín-Tamayo Blázquez, E. Galán Gómez, J.M. Carbonell Pérez, J. Saenz Hurtado, M. García Reymundo, J.J. Cardesa García.

Unidad de Genética. Hospital Materno-Infantil Badajoz. Badajoz.

Paciente varón de 23 años, valorado a los 9 años por presentar retraso psicomotor y rasgos dismórficos.

Antecedentes familiares:

Una hermana y dos primos hermanos de la madre (rama paterna) y un hermano del abuelo materno afectados de retraso mental.

Antecedentes personales:

Tercer embarazo. Edades materna y paterna de 26 años en la gestación. Parto pretérmino, eutócico. Peso al nacimiento 3.500 g. Deambulación a los 18 meses.

Exploración:

A los 9 años: normocefalia, cejas arqueadas, hendiduras palpebrales pequeñas dirigidas hacia abajo y hacia fuera. Nariz pequeña con punta nasal afilada. Filtro ancho y poco marcado. Prognatismo moderado. Pabellones auriculares normales. Tórax normal, ancho con mamilas separadas. Abdomen normal. Extremidades con manos toscas y dedos afilados, uñas pequeñas y discreta hipoplasia tenar e hipotenar, discreto cubitus valgus. Pies toscos. Genitales externos normales de varón.

A los 23 años: normocéfalo. Frente estrecha. Sinofridia. Hendiduras palpebrales horizontales. Ojos protruyentes. Alas nasales hipoplásicas. Filtro largo liso. Labio inferior invertido. Paladar estrecho y elevado con malposición dentaria. Obesidad tronculoabdominal. Resto normal.

Exámenes complementarios:

Test de Berry, Aminoácidos en sangre y en orina, y radiografía de esqueleto normales; Cariotipo por técnica para valorar la fragilidad del cromosoma X: normal.

El estudio cromosómico de alta resolución demostró que el paciente tenía material extra a nivel del brazo corto de un cromosoma 9. Con la técnica de FISH se pudo demostrar que ese material procedía del brazo corto del cromosoma 4. El estudio mediante sondas de multipintado y teloméricas (del cromosoma 9) demostró que existía una pérdida de parte del brazo corto del cromosoma 9. Cariotipo: 46,XY,add(9)(p24).ish der(9)t(4;9)(p15.3;p24)(wcp4+). Se hizo cariotipo a ambos padres y la madre presenta una traslocación entre un cromosoma 4 y un cromosoma 9.

COMENTARIO:

Las trisomías 4p y monosomías 9p parciales son muy poco frecuentes. No se ha descrito ningún paciente con puntos de ruptura en la región (p15.31;p24).

Revisamos las trisomías 4p más monosomías 9p más próximas a nuestra región descritas en la literatura.

Queremos resaltar la importancia de realizar estudios cromosómicos de alta resolución en pacientes afectados de retraso mental y rasgos dismórficos.

P.15

Duplicación parcial 6q. Presentación de un caso y revisión

M.L. Martínez-Fernández¹, L. Rodríguez Martínez¹, E. Mansilla Aparicio¹, P. Blanco Soto¹, V. Collado², U. Astigarrada², L. Paisán Grisolia², M.L. Martínez-Frías^{1,3}.

¹ Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.

² Servicio de Pediatría Hospital Materno Infantil de Donostia. San Sebastián.

³ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

INTRODUCCIÓN:

La duplicación parcial 6q ha sido descrita como un síndrome dismórfico caracterizado por grave retraso psicomotor y de crecimiento, contracturas en extremidades superiores e inferiores, hipotonía y alteraciones craneofaciales (microcefalia, micrognatia, hipertelorismo y cuello corto con piel redundante). Las malformaciones internas son variables, incluyendo cardiopatías, alteraciones renales y del sistema nervioso central.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Presentamos el caso de una paciente de 6 meses con retraso psicomotor y pondoestatural importante, hipotonía y contracturas en flexión de extremidades superiores e inferiores. Entre los antecedentes de la gestación destaca en la ecografía realizada en la semana 12, una translucencia nucal límite (3mm), por lo que se realizó amniocentesis cuyo resultado reflejó la presencia de un cromosoma marcador extra en todas las células analizadas: 47, XX, + mar (100%) (resolución no especificada). Al nacimiento la paciente presentó fenotipo peculiar con hidrocefalia, extremidades en flexión e hipotonía.

A los 6 meses, debido a la mala evolución, se realiza un cariotipo de alta resolución (550-850 bandas), que confirmó la presencia del marcador y además reveló la existencia de una duplicación parcial 6q. La aplicación de las técnicas de Hibridación in situ con fluorescencia (FISH) con las sondas de painting del cromosoma 6 y de las regiones subtelo-méricas (6p, 6q), confirmó la duplicación y reveló una delección de la región terminal 6q. El cariotipo fue informado como: 47, XX, + mar, dup(6)(q24.1;q26). ish WCP (6+). ish tel (6p+/6q-) "de novo". El marcador era de origen materno y mediante FISH se determinó que era derivado del centrómero de un cromosoma 14/22.

COMENTARIOS:

La comparación con otros casos con duplicación 6q pone de manifiesto similitudes fenotípicas tales como: rasgos dismórficos, retraso psicomotor, contracturas en flexión al nacimiento, cuello corto y poca ganancia ponderal, pudiendo existir variaciones individuales como consecuencia de pérdidas teloméricas o alteraciones en otros cromosomas.

Consideramos que en pacientes con anomalías congénitas y un marcador de origen familiar, que no justifique su clínica, es imprescindible repetir el estudio citogenético con cromosomas de alta resolución y técnicas de FISH, para descartar reordenamientos cromosómicos que no se hubieran diagnosticado y que sean los verdaderos responsables de sus manifestaciones clínicas.

P.16**Síndrome de Patau. ¿Hasta dónde llegar?**

B. Bello¹, F. Centeno¹, L. Crespo¹, C. Gutiérrez¹, A.I. Beltrán¹, L. Rodríguez².

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

² Sección de Genética del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

CASO CLÍNICO:

RNT PBEG que presenta síndrome polimalformativo: labio leporino bilateral con fisura palatina completa, orejas de implantación baja, aplasia cutis occipital, microftalmía derecha, hexadactilia derecha, mamilas hipoplásicas separadas y pies en mecedora. Cariotipo: 47, XX, +13.

DISCUSIÓN:

El síndrome de Patau es uno de los pocos casos, junto con el síndrome de Edwards y la anencefalia, en los que existe consenso internacional acerca de la orden de no reanimación.

En el caso que nos ocupa, la ecografía cerebral y el EEG son normales; la RMN Cerebral muestra hipoplasia de cuerpo calloso, y lesiones quísticas en brazo anterior de ambas cápsulas internas.

Al 3º día de vida se le diagnosticó una CIA con CIV múltiples, que acabaron cerrando espontáneamente al cabo de unos meses.

Esta niña ha sido intervenida en tres ocasiones por Cirugía Maxilofacial realizándose reconstrucción de labio leporino y ala nasal derecha, y queilorrafia parcial. ¿Está justificada la Cirugía por motivos fundamentalmente estéticos, o realmente mejora su calidad de vida?

Nuestra paciente presenta microftalmos severo del ojo derecho, y una catarata nuclear completa en el ojo izquierdo. ¿Debería practicarse cirugía correctora en el mismo sentido?

Los PEAT-C detectaron una hipoacusia bilateral, sin que se realizara estudio ORL posterior. ¿Tendríamos que continuar el estudio auditivo?

En su evolución ha sufrido 4 infecciones urinarias por E. Coli que respondieron bien a tratamiento antibiótico oral con cefalosporinas. ¿Hay que tratar estas infecciones de forma más agresiva?. Tras la 3ª ITU se realiza CUMS, objetivándose un reflujo vesicoureteral grado II derecho y grado I izquierdo. ¿Completamos el estudio urológico?. ¿Mantene-mos la profilaxis antibiótica nocturna?.

En la actualidad, nuestra paciente tiene 6 meses y no presenta ninguna patología que comprometa su vida a corto plazo.

CONCLUSIONES:

Existe consenso en torno a la decisión de no reanimar a pacientes portadores de síndrome de Patau. Cuando no presentan malformaciones que representen un compromiso vital, las cosas no están tan claras.

P.17**Gran hematoma congénito en la espalda**

F. Gómez Sabrido, A. Jiménez Moya.

Servicio de Pediatría. Hospital del Ib-Salut Verge del Toro. Menorca. Baleares.

Recién nacida mujer. Parto: cesárea urgente a las 26 semanas de gestación por pérdida del bienestar fetal; escasos signos vitales. Se decide no iniciar maniobras de reanimación al observar gran hematoma en espalda, Apgar al minuto: 2, a los 5 minutos: 2, fallece a los 15 minutos.

Padres sanos, no consanguíneos, ambos grupo sanguíneo A Rh: +. Madre multigesta de diferentes parejas: parto eutócico: hijo varón en 1985, IVE sin precisar sexo en 1987, aborto espontáneo sin precisar sexo ni causas en 1992, IVE sin precisar sexo en 1997. Tomó anovulatorios desde 1997 hasta el embarazo actual, en 2004. No hábitos tóxicos (alcohol, drogas ni tabaco), toma 1-2 cafés al día. Durante el 5º al 6º mes de gestación ingresa en el hospital por metrorragia, recibiendo tratamiento con Augmentine® i.v., Valium® p.o. y metamizol magnésico i.v. durante 6 días. Movimientos fetales al 5º mes, escasos. Buen estado fetal hasta su actual ingreso a la semana 26 por dinámica uterina, bolsa íntegra, cérvix cerrado, presentación podálica, latido fetal normal, dinámica regular. En las horas siguientes signos de pérdida del bienestar fetal, practicándose cesárea urgente. Nace feto mujer con escasos signos vitales que fallece a los 15 minutos. P: 750 g.; T: 28 cm.

Anatomía patológica: Signos de inmadurez visceral. Una lesión macular rojo oscuro de 7,5 por 7,5 cm. con elevación entre 3-5 mm. sobre la piel sana adyacente, que ocupa casi toda la espalda. Corresponde histológicamente a extravasación hemática presente a nivel cutáneo y subcutáneo, alcanzando los planos musculares (hematoma). No se observa la presencia de ninguna tumoración ni malformación vascular a nivel cutáneo ni de otros órganos internos. Ausencia de otras malformaciones relevantes. No se han objetivado alteraciones de la columna vertebral ni de la línea media. Placenta madura, monocorial de 250 g. de peso con cotiledones desgarrados, sin otras lesiones macroscópicas ni histológicas. Cordón umbilical con 2 arterias y 1 vena, membranas coriales carentes de signos de inflamación en sus estructuras.

Cariotipo normal: 46, XX con técnica de 550 bandas.

COMENTARIO:

La causa de este hematoma nos ha quedado sin aclarar (la madre no refiere caída ni traumatismo y no presenta signos compatibles con ello), así como si fue o no la causa del parto prematuro.

P.18**Síndrome polimalformativo sin filiar**

A.M. Cueto González, A. Moral García, M. Arellano Piedrola, L. Tobeña Boada

Servicio de Pediatría. Hospital Mútua de Terrassa. Barcelona.

Presentamos un paciente cuyo diagnóstico está por el momento sin filiar. Corresponde a una 5ª gestación de madre sana de 40 años de edad, con grupo sanguíneo A negativo. La gestación ha sido bien controlada, con serologías negativas y ecografías dentro de la normalidad salvo, retraso de crecimiento intrauterino durante el tercer trimestre. Cesárea a las 38 semanas de gestación por presentación de nalgas. Apgar 8/10. pH de cordón 7'26/7'27. Peso 2.300 g. (p < 3), longitud 42 cm. (p < 3) y perímetro cefálico 32'5 cm. (p < 10).

Como antecedentes familiares el tercero de los hermanos de 10 años presenta ptosis palpebral izquierda, criptorquidia bilateral (intervenido durante la primera infancia) y facies peculiar "cara de pájaro". Las otras 3 hermanas de 24, 22 y 6 años no presentan rasgos dismórficos. No existe consanguinidad paterna.

A la exploración física neonatal presenta retraso de crecimiento intrauterino tanto en peso, talla como perímetro cefálico, nevus en flanco derecho, microcefalia, hipertelorismo, hendidura palpebral antimonogloide, raíz nasal amplia, punta de nariz bulbosa con narinas antevertidas, filtrum largo y aplanado, labios delgados, orejas bajas y con rotación posterior, boca pequeña, frenillo lingual corto, discreta micrognatia, pliegue palmar único bilateral, llanto ronco, hipospadias balánico, crip-

torquidia bilateral y eczema seborreico en cara y cuero cabelludo. Inicia durante los primeros días de vida episodios de sudoración profusa y palidez cutánea concomitante y dificultad para la alimentación marcada. Inicia soplo sistólico I-II/VI a las 48 horas de vida que se intensifica posteriormente y episodios de taquicardia (FC máx 240x¹) que al inicio ceden con medidas vagales y adenosina pero que finalmente necesitan digitalización. Se realiza ecocardiografía que objetiva: CIA ostium secundum, CIV subaórtica y estenosis pulmonar leve por hiperflujo. Además presenta dentro de la normalidad tanto la ecografía transfontanelar, RNM cerebral, potenciales evocados auditivos, esófagograma, estudio de deglución y ecografía abdominal, exceptuando hallazgo de quiste simple en el IV segmento hepático de 8mm. También desde el inicio presenta episodios de irritabilidad que aumentan en intensidad y frecuencia y que no ceden con analgesia, pero sí con neurolepticos (levomepromazina).

Con la sospecha de síndrome polimalformativo se realizan los siguientes estudios: Cariotipo de alta resolución (46, XY), FISH 22q11.2 (no delección) y 7-dehidrocolesterol (valores normales).

En la actualidad el paciente tiene 5 meses de vida y continua presentando un marcado retraso de crecimiento tanto en peso, talla como perímetro cefálico, dificultad marcada para la alimentación requiriendo alimentación por sonda nasogástrica en múltiples reingresos por insuficiencia cardíaca congestiva.

En la actualidad el paciente tiene 5 meses de vida y pesa 2.880 g. con dificultad marcada para la alimentación a pesar de lactancia fortificada y en varios ingresos por SNG a débito continuo. El quiste hepático y la cardiopatía permanece sin cambios.

P.19

Frecuencia de los síndromes identificados en el Hospital de Donostia, y comparación con el resto del ECEMC

L. Cuevas Catalina¹, J. Mendioroz Peña¹, L. Paisán Grisolia², A.M. Ruiz Benito², U. Astigarrada², V. Collado², E. Bermejo Sánchez¹, M.L. Martínez-Frías³.

¹ Sección de Epidemiología-Clinica del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

² Servicio de Pediatría del Hospital de Donostia. San Sebastián.

³ Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

OBJETIVOS:

Analizar la frecuencia al nacimiento de los síndromes identificados entre los recién nacidos (RN) en el Hospital de Donostia y registrados en el ECEMC desde 1980 hasta 2003, y compararla con la frecuencia registrada en el resto del ECEMC, con el fin de identificar diferencias entre ellas y sus posibles causas.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se han estudiado los datos del ECEMC, que es un programa de investigación clínica y epidemiológica de los defectos congénitos, de base hospitalaria y tipo caso-control. Desde 1980 hasta 2003 el ECEMC controló un total de 1.863.393 RN, de los que 78.394 nacieron en el Hospital de Donostia. Entre los recién nacidos en el Hospital de Donostia, en 1.408 se detectó, al menos, un defecto mayor o menor durante los 3 primeros días de vida.

RESULTADOS:

Entre los RN en el Hospital de Donostia, en 155 (11,01%) se identificaron 45 síndromes diferentes. En su distribución por causa se observa que el grupo etiológico más frecuente es el de origen genético, que representa el 92,3% del total de niños con síndromes; el 4,5% tenían síndromes de causa desconocida, y el 3,2% eran niños con embriofetopatías. En el grupo de causa genética, el subgrupo más frecuente es el de origen cromosómico, en el que el 74,25% tenían trisomía 21; le sigue en orden de frecuencia el de herencia autosómica dominante, el de otras causas génicas y los síndromes de herencia autosómica recesiva. Hay diferencias estadísticamente significativas entre el Hospital de Donostia y el resto del ECEMC en la frecuencia de: Enanismo Tanatófórico, Braquidactilia A-I, síndrome Adrenogenital, síndrome COFS, Osteogénesis Imperfecta II, Trisomía 13, Embriofetopatía por anticonvulsivantes en politerapia, y el síndrome FFU.

COMENTARIOS:

Al revisar la literatura, no siempre se encuentran referencias acerca de la frecuencia de muchos síndromes. Este trabajo aporta la estimación mínima de la frecuencia de los síndromes identificados en los RN del Hospital de Donostia. Dichas frecuencias pueden estar influidas por el impacto de la interrupción voluntaria del embarazo tras la detección de defectos en el feto, cuyo efecto puede ser distinto en cada hospital. Para los síndromes cuya frecuencia difiere significativamente entre el Hospital de Donostia y el resto del ECEMC, se han analizado, en los casos del Hospital de Donostia, algunos factores (edades parentales, consanguinidad entre los padres, antecedentes familiares, antecedentes del embarazo, etc.) que se relacionan con la causa de cada uno de los síndromes. En el caso del Enanismo Tanatófórico, al ser debido a una mutación dominante, se relaciona con edades paternas avanzadas y, efectivamente, la media de la edad paterna de los 4 casos nacidos en el Hospital de Donostia es 5,34 años superior que la del grupo control. En los otros síndromes de herencia autosómica dominante, al no ser letales como el anterior, se han estudiado los antecedentes familiares, y se observa que los 2 casos de Braquidactilia A-I nacidos en el Hospital Donostia (que son los únicos registrados en el ECEMC), y que son gemelos, tienen antecedentes del síndrome en la familia. En entidades de herencia autosómica recesiva, como el síndrome Adrenogenital y el COFS, se ha descartado consanguinidad entre los padres, aunque algunos de los 6 casos de Adrenogenital nacidos en el Hospital de Donostia, proceden de pueblos pequeños y cercanos, por lo que podría haber cierto grado de endogamia. En la Osteogénesis Imperfecta II, dos de los tres casos del Hospital de Donostia son gemelas y, si fueran monocigotas (se desconoce este dato) la diferencia entre las frecuencias de este síndrome en ambas poblaciones en estudio, queda sólo al borde de la significación. Se ha estudiado la edad materna en los 7 casos de trisomía 13 del Hospital de Donostia, no encontrándose diferencia significativa con los controles. Sí es significativa la diferencia en la frecuencia de la Embriofetopatía por anticonvulsivantes en politerapia, que está disminuyendo a lo largo del tiempo, ya que se tiende a evitar el uso combinado de estos fármacos por su conocido efecto teratogénico. No se ha encontrado ningún factor que explique la diferencia entre las frecuencias de FFU en ambos grupos. En base a estos datos, y dadas las diferencias encontradas entre el Hospital de Donostia y el resto del ECEMC, es importante insistir en la importancia de poder estudiar las frecuencias de los distintos lugares en forma comparativa.

P.20

¿Influye el médico responsable de cada hospital en el tipo de casos que se mandan al ECEMC?

B. Bello, M. Pardo, C. Gutiérrez, L. Crespo, A.I. Beltrán, F. Centeno.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

INTRODUCCIÓN:

En la metodología de recogida de datos del ECEMC se intenta disminuir el efecto del sesgo provocado por el investigador. Planteamos la posibilidad de que la ocupación del médico responsable dentro de su Servicio suponga un sesgo al valorar la prevalencia de determinadas patologías.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Comparamos los casos ECEMC de nuestro hospital pertenecientes a los años 1996 y 1997 (médico responsable del ECEMC: Pediatra de la unidad de maternidad), y a los años 2003 y 2004 (médico responsable del ECEMC: Cardiólogo pediátrico). Hemos comparado la prevalencia de algunas patologías registradas en uno y otro período, seleccionando las cardiopatías, los angiomas, y las fistulas o apéndices preauriculares.

RESULTADOS:

En el primer periodo de tiempo (años 1996-97) hubo en nuestro hospital un total de 2.734 recién nacidos vivos. Entre ellos se detectaron 11 cardiopatías (prevalencia 4 por mil RN vivos), 6 angiomas (prevalen-

cia 2,1 por mil RN vivos) y 18 fistulas o apéndices preauriculares (prevalencia 6,5 por mil RN vivos). En el segundo periodo de tiempo (años 2003-2004) contabilizamos 3.612 recién nacidos vivos. Entre ellos detectamos 23 cardiopatías (prevalencia 6,3 por mil RN vivos), 7 angiomas (prevalencia 1,9 por mil RN vivos) y 6 fistulas o apéndices preauriculares (prevalencia 1,6 por mil RN vivos).

DISCUSIÓN:

La prevalencia de cardiopatías fue mayor en el segundo periodo de tiempo, en el que el médico responsable del ECEMC es cardiólogo infantil, probablemente debido al mayor número de cardiopatías no complejas incluidas; hay que tener en cuenta también que las posibilidades diagnósticas van mejorando con el tiempo, hecho que podría tener su influencia. La prevalencia de angiomas fue similar en los dos periodos de tiempo. Esto podría deberse al infradiagnóstico de los casos más leves. Por el contrario, la prevalencia de apéndices y fistulas preauriculares, malformaciones menores pero claramente identificables en la exploración del recién nacido, fue claramente superior en el primer periodo de tiempo, en el que el médico responsable del ECEMC ejercía su labor en la maternidad.

CONCLUSIONES:

Aunque probablemente las malformaciones más graves y las más leves se registren de forma similar, consideramos que la ocupación del médico responsable del ECEMC dentro del servicio puede ejercer una cierta influencia en los casos registrados. No obstante, al corresponder los datos a 2 periodos distintos, también podría haber influido, al menos en parte, la disponibilidad de mejores medios diagnósticos.

VI.
OTROS ASPECTOS

HOT SPOTS (INVESTIGACIONES IMPORTANTES)

Hallazgo de una mutación en casos familiares con ictiosis tipo Feto Arlequín

En el Boletín del año pasado se publicó un artículo sobre las ictiosis [Martínez-Frías y cols. Pags:2-13], donde se muestra que para el tipo de feto arlequín, al contrario que para otros tipos de ictiosis, se desconocían las bases genéticas.

En el número de Mayo de la revista *American Journal of Human Genetics*, Kelsell y cols. [2005; 76:794-803] publican los resultados de un estudio de 12 individuos afectados por una ictiosis arlequín pertenecientes a 12 familias de varias etnias. En una de las familias en las que existía consanguinidad entre los padres, éstos habían tenido 15 hijos, 7 de los cuales fueron afectados y de ellos sólo uno estaba vivo. Utilizando tecnología de chip SNP (polimorfismos de un solo nucleótido) y estudios de homocigosidad, los autores del trabajo observaron que había una región de homocigosidad en la zona q35 del cromosoma 2 (2q35) que era común en 5 de los pacientes con ictiosis tipo arlequín. Para confirmar el ligamiento del gen de la ictiosis arlequín a esta zona, realizaron estudios con microsatélites en varios miembros de la familia consanguínea con varios afectados. Los resultados del estudio confirmaron el ligamiento del gen de esta ictiosis en 2q35, compatible con una herencia recesiva. El estudio de los otros individuos afectados en los que no se conocía el modelo de herencia (no había historia familiar positiva) mostró que todos menos uno eran también homocigotos para uno o más de los marcadores analizados. Analizaron genes candidatos para esta zona usando el "*UCSC Genome Bioinformatics*" (www.genome.ucsc.edu/) y entre los seis genes localizados, estaba el gen ABCA12 que codifica la proteína transportadora (ABC) (*adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette*), para el que se han encontrado mutaciones sin sentido que causan una ictiosis lamelar menos grave. Los resultados de Kelsell y cols. [2005; 76:794-803] sobre los 53 exones codificantes del gen ABCA12, mostraron que había mutaciones que daban lugar a una proteína truncada, en 11 de los 12 pacientes estudiados.

Los autores consideran que las mutaciones observadas en el gen ABCA12 son una importante causa genética de la ictiosis arlequín. Además, se ha observado que este gen participa en la formación de la piel y tiene una herencia recesiva. Concluyen que sus resultados proporcionan la posibilidad de diagnóstico prenatal.

Identificación del gen que causa el síndrome de Roberts

En el número de Mayo de la revista *Nature Genetics*, Vega y cols. [2005; 37:468-470] publican un interesante trabajo sobre las bases genéticas del síndrome de Roberts (SR). Estudian 15 familias de dos pueblos aislados cerca de Bogotá (Colombia), en las que identificaron 18 personas afectadas con SR, y detectan mutaciones y homocigosidad del gen ESCO2 (que es homólogo del ECO1 de la levadura) en los afectados. Este gen se localiza en la región p21 del cromosoma 8 (8p21). La proteína de este gen es miembro de una familia de proteínas muy conservada, que es esencial para establecer la unión de las cromátidas hermanas durante la división celular. Después de la replicación del ADN, las cromátidas hermanas permanecen juntas mediante un complejo sistema de cohesión. La alteración de la cohesión produce perturbaciones y parada del proceso de mitosis.

El trabajo de estos autores muestra por primera vez en el hombre, que un gen que altera la cohesión de las cromátidas produce también modificaciones del desarrollo embrionario. Los autores consideran que las mutaciones del ESCO2, podrían producir un retraso mitótico y anomalías del crecimiento y proliferación celular, como el observado en las células del SR. Por tanto, durante la embriogénesis, la pérdida de células progenitoras podría dar lugar a una alteración en el número de células necesarias para el desarrollo de las estructuras que están afectadas en el SR.

Es interesante comentar que, en el número de Julio de la revista *American Journal of Human Genetics*, McDaniel y cols. [2005; 77:132-139], mediante un tipo de análisis diferente, también concluyen que el síndrome de Roberts está producido por un solo gen localizado en 8p21, que da lugar tanto a la separación precoz de los centrómeros, como a las alteraciones morfológicas del síndrome.

M.L. Martínez-Frías
Editora

NOTICIAS

Premio "CERMI.ES"

El Comité Español de Representantes de Personas con Discapacidad (CERMI), otorgó el Premio "CERMI.ES", en su edición 2004, en la categoría de Investigación Social y Científica, a María Luisa Martínez-Frías y el grupo del "Estudio

Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas" (ECEMC). El premio fue entregado el día 2 de diciembre de 2004, en un acto público presidido por autoridades como el Ministro de Trabajo y Asuntos Sociales, el Ministro de Justicia y la Secretaria de Asuntos Sociales, así como destacados miembros del sector de la discapacidad.

FUNDACION 1000 SOBRE DEFECTOS CONGENITOS

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, hacemos 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 (que puede ser de sólo 6 €) puede participar en su mantenimiento.

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

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.

CAJA MADRID: 2038-1976-10-6000065961

c/ Hilarión Eslava, 47. 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^a Luisa Martínez-Frías, Facultad de Medicina, Universidad Complutense,
28040 - Madrid**

VII.
PUBLICACIONES DEL ECEMC

PUBLICACIONES DEL ECEMC 2003 - 2005

Las publicaciones han sido agrupadas en apartados temáticos y, dentro de cada apartado, han sido ordenadas por año de publicación, y orden alfabético de primeros autores, separando las publicaciones en español y las publicaciones en inglés. Las publicaciones de años anteriores se pueden consultar en los Boletines publicados en 2000, 2001 y 2004.

I. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICOS:

En español

- Martínez-Frías ML (2003): Anomalía de Möebius y el concepto de secuencia malformativa: Importancia del conocimiento y uso adecuado de la terminología. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,2:4-10.
- Martínez-Frías ML (2003): Definición de la terminología molecular que es necesaria para la dismorfología y la genética clínica. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,2:2-3.
- Martínez-Frías ML, Mendioroz J, López-Grondona F, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Aparicio P, Blanco M, Centeno F, Cuevas L, Foguet A, López JA, Plaja P, Pantoja A, Rodríguez L, Rodríguez A, Valdivia L, Vázquez MS (2003): Síndromes muy poco frecuentes. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,2:30-33.
- Canduela Martínez V, Mongil Ruiz I, de Diego García EM, Fernández Jiménez I (2004): ¿Cuál es su diagnóstico?: Recién nacida con masa quística interlabial. *An Pediatr (Barc)* 61,3:273-274.
- Martínez-Frías ML (2004): Editorial: Biología del desarrollo y genética molecular de los síndromes malformativos: Luces y sombras de un Sistema Altamente Complejo. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,3:V-VIII.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, López-Grondona F, Rodríguez-Pinilla E, Mendioroz J, Cuevas L, Barcia JM, Oliván del Cacho MJ, Espinosa MJ, Gómez F, Aparicio P, Félix V, García A, García MJ, Vázquez MS, Centeno F, García MM, Marco JJ, Galán E, Gómez H, Blanco M, López Soler JA, Paisán L (2004): Aspectos diagnósticos, etiológicos y genéticos de las ictiosis congénitas al nacimiento: Características de los casos registrados en el ECEMC. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,3:2-13.
- Mendioroz J, Bermejo E, López-Grondona F, Félix Rodríguez V, Valdivia L, Rosa A, Blanco M, Sanchis A, Centeno F, Espinosa Pérez MJ, Ayala A, Pérez JL, Mousallem D, Burón Martínez E, Vázquez García MS, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2004): Síndromes muy poco frecuentes. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,3:14-17.
- Pérez Belmonte, Ochoa Sangrador C, Marugán Isabel V, Casanueva Pascual, Carrascal Tejado A (2004): Secuencia de Poland y dextrocardia. (Carta al Director). *An Pediatr* 61,4:350-351.

En Inglés

- 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.
- Galán-Gómez E, Carbonell-Pérez JM, Cardesa-García JJ, Val-Sánchez de León JM, Campo-Sampedro FM, Martínez-Frías ML, Frías JL (2004): A diagnostic conundrum: Two siblings with features overlapping the Kabuki and Malpuech Syndromes. A new MCA Syndrome? *Am J Med Genet* 125A:306-309.
- Martínez-Frías ML (2004): Editorial Comment: Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: One expression of the primary developmental field. *Am J Med Genet* 128A:127-131.
- Bermejo E, Félix V, Lapunzina P, Galán E, Soler V, Delicado A, Pantoja A, Márquez MD, García M, Mora E, Cuevas L, Ureta A, López-Pajares I, Martínez-Frías ML (2005): Craniofacial dysynostosis: Description of the first four Spanish cases and review. *Am J Med Genet* 132A:41-48.
- Bermejo E, Lapunzina P, Galán E, Félix V, Soler V, Martínez-Frías ML (2005): Correspondence: New findings in craniofacial dysynostosis. *Am J Med Genet* 134A:344-345.
- Martínez-Frías ML, Fernández Toral J, López-Grondona F, Mendioroz J, Bermejo E (2005): Clinical Report: Growth deficiency, facial anomalies, and brachydactyly (Frías syndrome): A second family. *Am J Med Genet* 137A:288-291.
- Mendioroz J, Fernández-Toral J, Suárez E, López-Grondona F, Kjaer KW, Bermejo E, Martínez-Frías ML (2005): Clinical Report: Sensorineural deafness, abnormal genitalia, synostosis of metacarpals and metatarsals 4 and 5, and mental retardation: Description of a second patient and exclusion of HOXD13. *Am J Med Genet* 135A:211-213.
- Sanchis A, Cerveró L, Bataller A, Tortajada JL, Huguet J, Crow YJ, Au M, Higuete LJ, Martínez-Frías ML (2005): Genetics syndromes mimic congenital infections. *J Pediatr* 146:701-705.

II. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS:

En español

- Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2003): Aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,2:15-29.
- Martínez-Frías ML, Aparicio P, Arroyo I, Ayala A, Blanco M, Castro S, Cucalón F, Egüés J, Félix V, Galiano J, García A, Gómez-Ullate J, González de Dios J, Jiménez N, Juliani J, Lara A, Nieto C, Paisán L, Rosa A, Vázquez MS (2003): Aspectos clínicos y epidemiológicos de los síndromes de Apert y Crouzon en España. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,2:44-50.

Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2004): Aspectos clínico-Epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,3:25-43.

En Inglés

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.

Kroes HY, Olney RS, Rosano A, Liu Y, Castilla EE, Cocchi G, De Vigan C, **Martínez-Frías ML**, Mastroiacovo P, Merlob P, Mutchinick O, Ritvanen A, Stoll C, van Essen AJ, Cobben JM, Cornel MC (2004): Renal defects and limb deficiencies in 197 infants: It is possible to define the "Acrorenal syndrome"? Am J Med Genet 129A:149-155.

Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L (2004): Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain. Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol 70,2:75-81.

Martínez-Frías ML, Rodríguez L, López-Grondona F, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2004): Frequency of neural tube defects and Down syndrome in the same sibship: Analysis of the Spanish Ongoing case-control study. (Letter to the Editor). Am J Med Genet 126A:430-431.

III. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

En español

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,2:60-100.

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.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L y Grupo Periférico del ECEMC (2003): 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. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,2:36-43.

Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML (2004): Vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas en España, en los últimos 24 años. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,3:58-81.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Scala I, Andria G, Botto L y el Grupo de Trabajo del ECEMC (2004): Frecuencia de la mutación 677C-T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en una muestra de 652 recién nacidos de toda España. Med Clin 122,10:361-364.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Dequino G y Grupo Periférico del ECEMC (2005): Evolución secular y por autonomías de la frecuencia de tratamientos de fertilidad, partos múltiples y cesáreas en España. Med Clin (Barc) 124,4: 132-139.

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, y Grupo periférico del ECEMC (2005): Consumo de tabaco durante el embarazo en

España: Análisis por años, comunidades autónomas y características maternas. Med Clin (Barc) 124,3: 86-92.

En inglés

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, Mastroiacovo 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.

IV. PUBLICACIONES SOBRE CITOGENÉTICA-GENÉTICA MOLECULAR:

En español

López F, Rodríguez L, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Arteaga RM, Gómez-Ullate J, Martínez-Frías ML (2003): Monosomía 1p36: Un síndrome clínicamente reconocible. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,2:11-14.

Carbonell Pérez JM, Galán Gómez E, Sáez Hurtado J, Rodríguez Martínez L, Cardesa García JJ, Martínez-Frías ML (2004): Duplicación parcial de novo del segmento distal del brazo largo del cromosoma 5 (q31→qter). An Pediatr 60(1):80-84.

López-Grondona F, Rodríguez L, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Martínez-Frías ML (2004): Deleción 14q proximal. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,3:18-24.

En inglés

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 22q13.3: Three new cases and review. Am J Med Genet 122A:119-124.

Ali M, Hight LJ, Lacombe D, Goizet C, King MD, Tacke U, van der Knaap MS, Lagae L, Rittet C, Brunner HG, von Bokhoven H, Hamel B, Oade YA, **Sanchis A**, Desguerre I, Cau D, Mathieu N, Moutard ML, Lebon P, Kumar D, Jackson AP, Crow YJ (2005): A second locus for Aicardi-Goutieres syndrome at chromosome 13q14-21. J Med Genet. Published online 20 May; doi:10.1136/mg.2005.031880.

Pogue R, Ehtesham N, Repetto GM, Carrero-Valenzuela R, Bazán de Casella C, Pintos de Pons S, **Martínez-Frías ML**, Heuertz S, Cormier-Daire V, Cohn DH (2005): Research letter: Probable identity-by-descent for a mutation in the Dyggve-Melchior-Clausen/Smith-McCort dysplasia (Dymeclin) gene among patients from Guam, Chile, Argentina and Spain. Am J Med Genet 138A:75-78.

Rodríguez L, Starke H, Martínez Guardia N, Tönnies H, Neitzel H, Kozłowski P, Mazauric ML, Heller A, López Grondona F, Mansilla E, Santos Muñoz MJ, Liehr T, Martínez-Frías ML, (2005): Three new cases with a supernumerary ring chromosome 1. Clin Dysmorphol 14: 169-175.

Rodríguez L, Zollino M, Climent S, Mansilla E, López-Grondona F, Martínez-Fernández ML, Murdolo M, Martínez-Frías ML (2005): Clini-

cal Report: The new Wolf-Hirschhorn syndrome critical region (WHSCR-2): A description of a second case. *Am J Med Genet* 136A:175-178.

V. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS RELACIONADOS CON TERATÓGENOS:

En español

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E (2003): Diagnóstico prenatal temprano del síndrome de regresión caudal asociado con la diabetes mellitus (Carta al Director). *Prog Obstet Ginecol* 46,9:421-422.

Mejías C, Rodríguez-Pinilla E, Dequino G del V, Fernández P, Rato B, Martínez-Frías ML (2003): 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. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,2:102-111.

Rodríguez-Pinilla E (2003): Utilización de medicamentos durante el tercer trimestre de la gestación. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,2:51-58.

Dequino GV, Rodríguez-Pinilla E, Rato Barrio B, Mejías Pavón C, Fernández Martín P, Martínez-Frías ML (2004): Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) y por el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE): Resultados del año 2003. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,3:84-90.

Fernández P, Rodríguez-Pinilla E, Rato Barrio B, Dequino GV, Mejías Pavón C, Martínez-Frías ML (2004): Intoxicación crónica por monóxido de carbono durante el embarazo. Presentación de un caso. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,3: 54-56.

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, y grupo Periférico del ECEMC (2004): Problemática del diagnóstico de los niños malformados cuyas madres son diabéticas. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,3:46-53.

En inglés

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:A 66 (184).

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.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2004): Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: A case-control study. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 70:194-200.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto D, Prieto L (2005): Correspondence: MTHFR 677C-T Polymorphism is not excluded as maternal risk for Down syndrome among Turkish women. *Am J Med Genet* 134A:461.

Martínez-Frías ML, Frías JP, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL (2005): Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetic Medicine* 22:775-781.

VI. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS GENERALES:

En inglés

Martínez-Frías ML (2005): Correspondence: The real earliest historical evidence of Down syndrome. *Am J Med Genet* 132A:231.

VII. PUBLICACIONES SOBRE PREVENCIÓN:

En español

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E (2003): Análisis de la situación en España sobre el consumo de ácido fólico/folinato cálcico para la prevención de defectos congénitos. *Med Clin* 121,20:772-775.

Martínez-Frías ML (2004). La prevención prenatal de la dependencia. En: Respuestas a la dependencia: La situación en España. Propuestas de Protección Social y Prevención. Dirigido por D. Casado Pérez. Ed. Editorial CCS. Cap. 8, pags. 229-245. Madrid.

**VIII.
EQUIPO DE COLABORADORES
DEL GRUPO PERIFÉRICO DEL ECEMC
EN 2005**

EQUIPO DE COLABORADORES DEL ECEMC EN 2005*

* 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
 Alvarez Gil, D. Cabra
 Amselem Moryusef, E. Cabra
 Ananías Sotelo, E.A. Antequera
Barcia Ruiz, J.M. Cabra
 Barqueros Ramírez, A. Huércal-Overa
 Beaudoin Perrón, A. Cabra
 Becerra Martínez, M.L. Montilla
 Broncano Lupiañez, S. Motril
 Cañizares Molle, J.C. Puerto Real
 Cañuelo Ruiz Antequera
 Casanova Bellido, M. Puerto Real
 Casanova Román, M. La Línea
 Colli Lista, G. La Línea
Cózar Olmo, J.A. Huércal-Overa
 Criado Molina, A. Montilla
 Cruz Moreno, J. de la Jaén
 Cruz Morgado, D. de la Cabra
 Cuenca Burgos, M. Huércal-Overa
 Díaz Torres, M.J. Huércal-Overa
Estebán Marfil, M.V. Jaén
Fernández Gómez, E. Antequera
Gallardo Hernández, F.L. Montilla
 Garriguet López, J. Montilla
 Gascón Jiménez, F.J. Montilla
Gomar Morillo, J.L. La Línea
 Gómez Vida, J.M. Motril
 Jover Oliver, J.M. La Línea
Lara Palma, A. Ubeda
 Leiva Gea, I. Jaén
 Lesmes Márquez, M. Montilla
 Martín García, J.A. Motril
 Martínez Padilla, M.C. Jaén
 Mascort Vaca, G. Cabra
 Millán Miralles, L. Jaén
 Miranda Valdivieso, M. Antequera

Montiel Crespo, R. La Línea
 Morcillo García, L. Ubeda
 Pozo Guisado, N. del Puerto Real
 Quesada Hurtado, J. Huércal-Overa
 Ramos García Antequera
Rodríguez Leal, A. Motril
 Rodríguez Zaráuz, R. Huércal-Overa
 Salazar Quero, J.C. Jaén
 Sánchez García, F. Huércal-Overa
Tapia Barrios, J.M. de Puerto Real
 Torres Torres, A. Ubeda
 Trillo Belizón, C. Motril
 Valdivia Bautista, L. Cabra
 Valenzuela Soria, A. Motril
 Vázquez Navarrete, S. La Línea

ARAGÓN

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

PRINCIPADO DE ASTURIAS

Alonso de la Campa, J.M. Avilés
 Alonso Montero, A. Riaño
 Argüelles Fernández, J. Cangas del Narcea

Cambor Alonso, L.A.	Cangas del Narcea	Juliani Morencos, J.	Santander
Claros González, I.	Cangas del Narcea	Mongil Ruiz, I.	Laredo
Domínguez Iglesias, F.	Riaño	Serna, E. de la	Santander
<u>Espinosa Pérez, M.J.</u>	<u>Riaño</u>		
Fernández González, P.	Cangas del Narcea	CASTILLA-LA MANCHA	
García-Sáez	Avilés	Alvarez Estrada, P.	Guadalajara
García Amorín, Z.	Riaño	Arjona Villanueva, D.	Toledo
García-N. Fernández, M.	Riaño	Balmaseda Serrano, E.	Albacete
González Martínez, C.	Cangas del Narcea	Baquero Cano, M.	Albacete
Haro de los Monteros, N.	Avilés	Boullosa Costa, A.	Hellín
Hernando Mayor, J.C.	Avilés	Bravo Cantarini, F.	Hellín
Junco Petrement, M.P.	Riaño	Carazo Marín, A.	Valdepeñas
Lastra Areces, B.	Cangas del Narcea	Carrascosa Romero, C.	Albacete
Martín García, M.A.	Avilés	Crespo Alonso, A.M.	Toledo
Martínez Vales, M.T.	Avilés	Cruz Avilés, E.	Puertollano
<u>Mayoral González, B.</u>	<u>Cangas del Narcea</u>	Cuartero del Pozo, I.	Albacete
Méndez Alvarez, J.R.	Riaño	Estévez Molinero, F.	Toledo
Menéndez Fernández, C.L.	Avilés	<u>Félix Rodríguez, V.</u>	<u>Toledo</u>
Monreal Pérez, A.	Avilés	<u>García García, A.</u>	<u>Guadalajara</u>
Pérez Cuesta, J.M.	Avilés	García Fernández, D.	Cuenca
Pérez Iglesias, R.	Avilés	García Martínez, M.J.	Cuenca
Pinto Blázquez, J.	Avilés	García Mazario, M.J.	Guadalajara
Quiles Masip, A.	<u>Riaño</u>	García-Pardo Recio, J.G.	Valdepeñas
Riaño Galán, I.	Avilés	Gil Pons, E.	Albacete
<u>Rodríguez Pando, M.C.</u>	<u>Riaño</u>	Herrera López, M.	Toledo
Sáenz de Santamaría, I.	Cangas del Narcea	<u>Huertas Camacho, H.</u>	<u>Valdepeñas</u>
Sánchez Martínez, P.	Cangas del Narcea	Jiménez Bustos, J.M.	Guadalajara
<u>Suárez Menéndez, M.E.</u>	<u>Avilés</u>	Jiménez Martínez, J.	Guadalajara
Suárez Tomás, J.I.	Avilés	Jiménez Monteagudo, M.	Hellín
Vázquez Fernández, J.A.	Avilés	Martín-Sacristán Martín, B.	Toledo
Velasco Alonso, J.	Avilés	Martínez Gutiérrez, A.	Albacete
		Medina Monzón, C.	Albacete
ISLAS BALEARES		Myrick Alvarez, A.	Valdepeñas
Calvo Pérez, A.	Manacor	Pantoja Bajo, A.	Toledo
<u>Gómez Sabrido, F.</u>	<u>Mahón</u>	Pareja Grande, J.	Puertollano
<u>Jiménez Ignacio, F.</u>	<u>Manacor</u>	Peregrín González, J.I.	Hellín
Jiménez Moya, A.	Mahón	Reales Figueroa, P.	Valdepeñas
Marco Lliteras, T.	Manacor	Rodríguez Fuertes, F.	Valdepeñas
		<u>Salvat Germán, F.</u>	<u>Hellín</u>
CANARIAS		<u>Sánchez Estévez, C.</u>	<u>Puertollano</u>
<u>López Mendoza, S.</u>	<u>Tenerife</u>	Sánchez-R. Sánchez-G., D.	Toledo
Luis Escudero, J.F. de	Tenerife	Sarrión Cano, M.	Cuenca
Sierra, N.	Tenerife	<u>Suay Aguilar, M.</u>	<u>Cuenca</u>
Trujillo Armas, R.	Tenerife	Tebar Gil, R.	Albacete
		Tejada Martínez, G.	Hellín
CANTABRIA		Ureta Huertos, A.	Toledo
Arce García, J.L.	Santander	Vázquez García, M.S.	Albacete
Cagigas Daza, P.	Laredo		
<u>Canduela Martínez, V.</u>	<u>Laredo</u>	CASTILLA Y LEÓN	
Docio Nieto, S.	Laredo	<u>Aparicio Lozano, P.</u>	<u>Burgos</u>
<u>Gómez-Ullate Vergara, J.</u>	<u>Santander</u>	Aragón García, M.P.	Valladolid

Arroyo Bravo, A.	Zamora	<u>Marco Pérez, J.J.</u>	Lleida
Bello Martínez, B.	Valladolid	<u>Martínez Santana, S.</u>	Girona
<u>Burón Martínez, E.</u>	Valladolid	Mayol Canals, L.	Figueres
Casanueva Pascual, T.	Zamora	Medrano, J.	Lleida
Castaño Almendral, J.L.	Zamora	Mercé Gratacós, J.	Tortosa
<u>Centeno Malfaz, F.</u>	Valladolid	Milá Rosías, A.	Calella
Fernández Calvo, J.L.	Valladolid	Mirada Vives, A.	Terrassa
Fernández Fuentes, D.	Segovia	<u>Moral García, A.</u>	Terrassa
García-Faria del Corral, C.	Burgos	Pasarísas Sala, M.	Sta. C. de Gramanet
García Martínez, L.	Zamora	Peñas Boira, M.	Calella
Herrera Martín, M.	Segovia	Pessarrodona Isern, A.	Terrassa
Martínez Robles, J.V.	Valladolid	Plaja Román, P.	Palamós
<u>Marugán Isabel, V.M.</u>	Zamora	<u>Puig Segarra, I.</u>	Girona
<u>Mousallem Dimian, A.G.</u>	Medina del Campo	Roca Comas, A.	Calella
Muro Tudelilla, J.M.	Valladolid	Rodríguez Fenán, L.	Terrassa
<u>Nieto Conde, C.</u>	Segovia	<u>Rosal Roig, J.</u>	Tortosa
Ochoa Sangrador, C.	Zamora	Sabriá Rius, J.	Girona
Orejana Arias, R.	Segovia	Sacristán Vázquez, E.	Olot
Quesada Segura, G.	Valladolid	Sánchez Fernández, M.	Girona
Ramos Hernández, M.T.	Segovia	Sant Calpe, A.	Terrassa
Ramos Nogueiras, P.	Zamora	Sarquella Burgade, G.	Terrassa
Romero Escós, D.	Segovia	Sau Giralt, I.	Olot
Villar Villanueva, A.	Medina del Campo	Segarra García, E.	Olot
		<u>Serrano Aguiar, A.</u>	<u>Mora d'Ebre</u>
		Sorní Hubrecht, A.	Tortosa
		Suñé Gispert, J.	Calella
		Teixidor Feliu, R.	Olot
		Tobeña Boada, L.	Terrassa
		<u>Torres Simón, J.M.</u>	<u>Palamós</u>
		Trujillo Fagundo, A.	Girona
		Vallejo Aparicio, S.	Terrassa
		Vázquez Ruiz, M.	Figueres
		Vila Camps, E.	Girona
		EXTREMADURA	
		<u>Arroyo Carrera, I.</u>	Cáceres
		Barrio Sacristán, A.R.	Cáceres
		Calderón, J.L.	Coria
		<u>Cardesa García, J.J.</u>	<u>Badajoz</u>
		Carretero Díaz, V.	Cáceres
		Casas Gómez, J.	Navalmoral de la Mata
		Cimadevilla Sánchez, C.E.	Cáceres
		<u>Contreras Suay, J.</u>	Coria
		Galán Gómez, E.	Badajoz
		García García, M.J.	Cáceres
		García Jiménez, J.L.	Navalmoral de la Mata
		Carciá Morán, A.M.	Coria
		García Raimundo, M.	Badajoz
		<u>Gómez Martín, H.</u>	<u>Llerena</u>
		Hernández Rastrollo, R.	Badajoz
		López Cuesta, M.J.	Cáceres
CATALUÑA			
Adroher i Tarres, P.	Girona		
Agulló Martí, J.	Palamós		
<u>Alsina i Gibert, M.N.</u>	Calella		
Ballester Martínez, A.	Calella		
Barco Alván, J.	Lleida		
Bernadó, L.	Girona		
Cabedo Albiol, J.L.	Mora d'Ebre		
Casals Rodríguez, C.	Terrassa		
<u>Caubet Busquet, I.</u>	Vielha		
Cueto González, A.	Terrassa		
Fernández Mionis, S.	Olot		
Florensa Royo, A.	Girona		
<u>Foguet Vidal, A.</u>	Olot		
Font Félix, I.	Calella		
Fulquet Munné, J.	Olot		
<u>García González, M.M.</u>	Figueres		
García Pelegrí, P.	Mora d'Ebre		
Gomá Brufau, A.R.	Lleida		
Hostalot Abás, A.	Tortosa		
Iranzo Balta, R.	Mora d'Ebre		
Kassab, H.	Mora d'Ebre		
Krauel Giménez-Salinas, L.	Terrassa		
Legaz, G.	Vielha		
López Bonet, E.	Girona		
Maciá Martí, J.	Girona		
<u>Martí Solé, J.J.</u>	Sta. C. de Gramanet		

Lozano Rodríguez, J.A.
 Martín-Tamayo B., M.P.
 Martínez Garrido, J.P.
 Martínez Tallo, M.E.
 Pérez Vela, M.
 Rivero Rubio, V.
 Rodríguez Martín, A.
Rota Zapata, L.
 Sánchez Cordero, M.C.

GALICIA

Abadi Abadi, A.
 Antelo Cortizas, J.
Blanco García, M.
Martínez Fernández, M.A.
 Ocampo Cardalda, S.
 Rodicio García, M.
Silveira Cancela, M.

LA RIOJA

Cristobal Navas, C.
 Elosegui Alberdi, J.M.
 Fernández Lorente, A.I.
Garijo Ayesterán, M.C.
 Jiménez Gil del Muro, S.T.

COMUNIDAD DE MADRID

Arregui Sierra, A.
Conde Oviedo, J.F.
Gallego Fernández, S.
 Gámez Alderete, F.
Martín Sanz, F.
Martínez Guardia, M.N.
 Río Ganuza, A. del
 Robles Cascallar, P.
 Santos Muñoz, M.J.
 Saucedo López, F.

COMUNIDAD FLORAL DE NAVARRA

Egües Jimeno, J.
 Ezcurdía Gurpegui, M.
 Larrañaga, C.
 Martínez Olorón, P.
 Mendivil Dacal, C.

REGIÓN DE MURCIA

Bastida Sánchez, E.
 Brea Lamas, A.
Contessotto Spadetto, C.
 Díez Lorenzo, P.
 Escudero, F.

Coria
 Badajoz
 Llerena
 Badajoz
 Badajoz
 Coria
 Navalmoral de la Mata
Navalmoral de la Mata
 Badajoz

Burela
 Vigo
Vigo
Vilagarcía de Arousa
 Vigo
 Burela
Burela

Calahorra
 Calahorra
 Calahorra
Calahorra
 Calahorra

Leganés
Madrid
El Escorial
 Leganés
Madrid
Leganés
 Madrid
 El Escorial
 Leganés
 Madrid

Pamplona
 Pamplona
 Pamplona
 Pamplona
 Pamplona

Murcia
 Murcia
Santiago de la Ribera
Santiago de la Ribera
 Murcia

García de León González, R.
 Garnica Martínez, B.
 Gómez Ortigosa, M.A.
 Gutiérrez Sánchez, J.D.
 Hernández Martínez, M.
Hernández Ramón, F.
 Lillo Jiménez, T.
López Soler, J.A.
Martín Caballero, J.M.
 Martín Fernández-M, D.
 Mercader Rodríguez, B.
 Pastor Vivero, D.
Peñas Valiente, A.
 Rodríguez García, J.
 Romero Caballero, M.D.
Rubio Pérez, M.J.
 Téllez Martínez, C.

PAÍS VASCO

Albisu Andrade, Y.
 Alvarez Leal, C.
 Arena Anxotegui, J.
 Arranz Arana, L.
 Arrate Zugazabeitia, J.
 Azanza, M.J.
 Blarduni Cardón, E.
 Collado Espiga, V.
 Delgado Rubio, A.
 Echániz Urcelay, I.
 Echeverría Lecuona, J.
Lertxundi Etxebarria, M.M.
 Moreno Arnedillo, E.
Paisán Grisolia, L.
 Palacios López, M.
Pérez Fernández, J.L.
 Pérez Sáez, A.
 Rey Otero, A.
 Ruiz Benito, A.M.
 Saitúa Iturriaga, G.
 Zuazo Zamalloa, E.

COMUNIDAD VALENCIANA

Almendral, R.
 Alvarez Angel, V.
Andrés Celma, A.
 Ardid Encinar, M.
 Belda Galiana, I.
Beseler Soto, B.
 Bonet Arzo, J.
 Brines Solano, J.
 Calvo Rigual, F.

Yecla
 Murcia
 Yecla
 Santiago de la Ribera
 Yecla
Murcia
 Santiago de la Ribera
Lorca
Murcia
 Murcia
 Yecla
 Murcia
Yecla
 Murcia
 Lorca
Murcia
 Murcia

San Sebastián
 Zumárraga
 San Sebastián
 Zumárraga
 Basurto
 Zumárraga
 Zumárraga
 San Sebastián
 Basurto
 Basurto
 San Sebastián
Zumárraga
 Zumárraga
San Sebastián
 Zumárraga
Basurto
 Zumárraga
 San Sebastián
 San Sebastián
 Basurto
 Zumárraga

Alicante
 Valencia
Valencia
 Vila-Real
 Ontinyent
Denia
 Vila-Real
 Valencia
 Xàtiva

Cambra Sirera, J.	Xàtiva	Pantoja Martínez, J.	Vial-Real
Clement Paredes, A.	Valencia	Paricio Talayero, J.M.	Denia
<u>Climent Alberola, S.</u>	<u>Xàtiva</u>	Pérez Manjardín, E.	Valencia
<u>Climent Alberola, S.</u>	<u>Ontinyent</u>	<u>Pi Castán, G.</u>	<u>Alzira</u>
Colomer Pellicer, J.	Vila-Real	Pons Fernández, N.	Valencia
Correcher Medina, P.	Xàtiva	Presencia Rubio, G.	Xàtiva
Ferrer González, P.	Requena	Quiles Durá, J.L.	Elche
Ferrer Ripollés, V.	Ontinyent	Reig Purón, M.	Xàtiva
Galiano, J.	Alicante	Rocamora, V.	Alicante
García Avilés, M.B.	Alicante	Rodríguez, B.	Valencia
García Martínez, V.	Valencia	Rodríguez García, M.J.	Requena
<u>García Vicent, C.</u>	<u>Valencia</u>	Rometsch, S.	Requena
<u>González de Dios, J.</u>	<u>Alicante</u>	Roselló, P.	Valencia
Hernández Marco, R.	Valencia	Ruipérez, C.	Alicante
Hervás, K.	Alicante	Sánchez Palomares, M.	Denia
<u>Jovaní Casano, C.</u>	<u>Vila-Real</u>	<u>Sanchis Calvo, A.</u>	<u>Valencia</u>
Mano Henández, de la A.	Valencia	Santapáu Votá, J.	Ontinyent
Martín Sobrino, M.A.	Denia	Santos Serrano, L.	Denia
<u>Martínez Carrascal, A.</u>	<u>Requena</u>	Tato Eguren, E.	Valencia
Micó Micó, A.	Ontinyent	Terol Piqueras, J.	Ontinyent
Morena, de la A.	Alicante	Vicente Rodríguez, N.	Xàtiva
Moya Benavent, M.	Alicante	<u>Vizcaíno Díaz, C.</u>	<u>Elche</u>
Neipp, C.	Elche		
Ortega López, P.	Vila-Real		

IX.
CENTROS HOSPITALARIOS PARTICIPANTES
EN EL ECEMC

CENTROS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2005)

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 (2004)

ANDALUCÍA

36. Servicio de Pediatría del Hospital General Básico de Antequera. ANTEQUERA (Málaga). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.
44. Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil del Complejo Hospitalario de Jaén. JAEN. Jefe de Servicio: Dr. J. De La Cruz Moreno.
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.
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.
140. Servicio de Línea Materno Infantil-Pediatría del Hospital de Montilla. MONTILLA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J. Garriguet López.

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 de Jario. COAÑA (Asturias). Jefe de Sección de Pediatría: 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. M.P. Junco Petrement.
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 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 Servicio de Pediatría: Dr. T. Marco Lliteras. 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 Universitario "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 Pediatría: Dr. M. Sarrión Cano. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. D. García Fernández.
3. Servicio de Pediatría del Hospital General. GUADALAJARA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Jiménez Bustos.
13. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO. Jefe de Servicio: 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.
85. Servicio de Neonatología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. ALBACETE. Jefe de Servicio: Dr. R. Tebar Gil.
97. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Hellín. HELLIN (Albacete). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Salvat Germán. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.I. Peregrín González.

CASTILLA Y LEÓN

9. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General. SEGOVIA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Herrera Martín. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. R. Orejana Arias.
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: Dra. T. Casanueva Pascual.
38. Servicio de Pediatría del Hospital "General Yagüe". BURGOS. Jefe de Servicio: Dr. C. García-Faria del Corral.
51. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital "Río Hortega". VALLADOLID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.M. Muro Tudelilla.
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. J. Barco Alván.
12. Servicio de Pediatría del Hospital "Verge de la Cinta". TORTOSA (Tarragona). Jefe de Servicio: Dr. J. Mercé Gratacós.
75. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. FIGUERES (Girona). Jefe de Servicio: Dr. L. Mayol Canals.
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.
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 Argemi.

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: Dra. A. Serrano Aguiar. 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 del Hospital Comarcal de Llerena. LLERENA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.P. Martínez Garrido.

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 Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. 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 AROUSA (Pontevedra).

LA RIOJA

129. Servicio de Pediatría de la Fundación Hospital de Calahorra. CALAHORRA (La Rioja). Jefe de Unidad Obstetro-Gine-Pediátrica: Dr. J.M. Elosegui Alberdi.

COMUNIDAD DE MADRID

8. Servicio de Neonatología del Hospital Universitario "Santa Cristina". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. del Río Ganuza.
112. Servicio de Pediatría del Hospital Central de la Defensa. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. F. Saucedo López.
113. Servicio de Pediatría del Hospital El Escorial. EL ESCORIAL (Madrid). Jefe de Sección: Dra. M.P. Robles Cascallar.

- 114.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital La Zarzuela. MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M.A. Alonso Gómez.
- 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 Montepíncipe. BOADILLA DEL MONTE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. L. Sánchez de León.
- 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.

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. R. García de León González.
- 89.** Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Materno Infantil "Virgen de la Arrixaca". MURCIA.
- 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.

COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA

- 15.** Servicio de Pediatría-Neonatología y Servicio de Ginecología del Hospital Virgen del Camino. PAMPLONA (Navarra). Jefe de Sección de Pediatría-Neonatología: Dr. J. Egüés Jimeno. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Ezcurdia Gurpegui.

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. C. Alvarez Leal.

COMUNIDAD VALENCIANA

- 33.** Servicio de Pediatría del Hospital "Marina Alta". DENIA (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Paricio Talayero.
- 46.** Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario de Elche. ELCHE (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Quiles Durá.
- 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. Alvarez Angel.
- 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.

CENTROS CON DATOS NO DISPONIBLES EN EL PERIODO EN ESTUDIO (2004) Y DISPONIBLES EN EL PERIODO ANTERIOR (1980-2003)

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.
- 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.
- 128.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Poniente. EL EJIDO. (Almería). Jefe de Area Materno-Infantil: Dr. J. Alvarez 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-LA MANCHA

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.

CASTILLA Y LEÓN

40. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria "Virgen Blanca". LEÓN. 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. Baraiibar Castelló. Jefe de Servicio de Obstetricia: Dr. J.M. Carrera Macià.
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.
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.

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. Martinón 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.

LA RIOJA

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

COMUNIDAD DE MADRID

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.

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.
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.
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.
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.

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.
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.

PRINCIPADO DE ANDORRA

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

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 QUE COLABORARON EN EL PERIODO 1980-2004, 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 2005

CATALUÑA

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. Pesarrodonna Isern.
141. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Sant Jaume de Calella. CALELLA (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Ballester Martínez. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Suñé Gispert. Jefe de Departamento de Obstetricia y Ginecología: Dr. J.A. Milá Rosias.

COMUNIDAD VALENCIANA

123. Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. J. Brines Solanes.
131. Servicio de Pediatría del Hospital de la Plana. VILA-REAL (Castellón). Jefe de Servicio: Dr. J. Bonet Arzo.
139. Servicio de Pediatría del Hospital de la Ribera. ALZIRA (Valencia).

CENTROS DE PRÓXIMA INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2005

ANDALUCÍA

- . Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal de La Axarquía. VELEZ MALAGA (Málaga). Jefe de Servicio: Dr. F. Barrio Corrales.

CASTILLA Y LEÓN

- . Servicio de Pediatría del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. AVILA.

COMUNIDAD DE MADRID

- . Servicio de Pediatría del Hospital General de Móstoles. MOSTOLES (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. P. Puyol Buil.

