

ASPECTOS CLÍNICO–EPIDEMIOLÓGICOS

M.L. Martínez–Frías^{1,2}, E. Bermejo¹, L. Rodríguez¹, L. Cuevas¹, F. López¹, E. Rodríguez–Pinilla¹

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

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

Summary

Title: Clinical–epidemiological Aspects

We have used data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) to epidemiologically analyze some clinical aspects of infants with congenital anomalies. For this purpose all infants of the ECEMC database were classified following the Program's methodology, which is explained in detail in another work of this issue [Martínez–Frías *et al.*, 2002]. Data were analysed in three periods: the first one includes the years 1980–1985 (before the passing of the law allowing voluntary interruption of gestation (VIG) due to prenatal detection of anomalies in the fetus); the second period corresponds to the years 1986–2000, and the last one is for the year 2001, which is the year analysed in this issue.

In this paper, we show the distribution of infants in the three main groups of clinical presentation (isolated, multiple, and syndromes), as well as some specific types of defect patterns identified among the three main groups. In addition, we studied the distribution by clinical presentation of 17 selected congenital defects. These defects were selected because of their frequency, or the morbidity/mortality that they bear.

The etiologic distribution of infants with congenital defects is also analysed in the three study periods. Moreover, we have specified all the syndromes identified in the ECEMC database, as well as the number of cases with each syndrome, their birth frequency, and their gene map location when possible (based on the OMIM database).

It is important to underline that all the presented figures for syndromes and the study defects, are minimal estimations of the real frequency, because of several reasons. First, because of the possibility to perform a VIG after the prenatal detection of fetal anomalies, which is possible in Spain since 1985. Second, because some modern diagnostic procedures were not available in the first years of the study. Moreover, unfortunately, the results of some complementary studies are not available for review in some cases, being impossible to reach to a final diagnosis. Finally, because of the difficulty to identify some syndromes at birth.

We emphasize that, for some of the environmental syndromes (such as fetal alcohol syndrome, diabetic embryofetopathy, and those due to some maternal infectious diseases), primary prevention is possible if a proper information and education is provided to the population.

Introducción

El principal objetivo del ECEMC es tratar de averiguar las causas de los distintos tipos de defectos congénitos y poder establecer pautas para la prevención primaria. Es decir, aquellas medidas que permiten favorecer que no se altere el desarrollo embrio–fetal. Esto es posible al contar con una población grande de niños malformados y otra de niños no malformados elegidos como controles. La gran cantidad de datos recogidos para cada niño y su control, así como el hecho de disponer de iconografía y estudios complementarios, favorece la posibilidad de identificar las causas. De hecho, toda la sistemática de trabajo multidisciplinario del ECEMC está enfocada de modo que mediante una valoración global, pero individualizada, de todas las circunstancias que concurren en cada caso concreto con defectos congénitos (más de 300 datos), se intenta determinar cuál ha podido ser la causa que ha alterado el desa-

rollo prenatal en cada niño. En esa evaluación también influye la experiencia acumulada por todo el grupo del ECEMC, durante más de 26 años. Sin embargo, queremos insistir nuevamente en la idea que exponemos cada año, sobre el hecho de que la importancia de llegar a establecer un diagnóstico va más allá de poner una "etiqueta" a cada niño. Llegar a un diagnóstico va a permitir, en muchos casos, la identificación de una causa concreta, lo cual va a tener un efecto tanto sobre la actitud médica a seguir, el tratamiento y el pronóstico, como en la información que se les puede ofrecer a los padres. Esta se refiere tanto a los potenciales riesgos de repetición en futuras gestaciones y las de sus hijos, como a las posibilidades de diagnóstico prenatal, entre otros aspectos.

En este capítulo, vamos a resumir los resultados globales de los análisis clínico–epidemiológicos de los niños con defectos congénitos, tanto de los acumulados en la base de

datos, como de los niños malformados registrados durante el último año, que es al que corresponde este Boletín.

Material y Métodos

Los datos incluidos en este análisis, corresponden a los recién nacidos malformados registrados por el ECEMC, separados en tres períodos de tiempo. El primero, que incluye un total de 8.488 niños malformados, corresponde al período comprendido entre los años 1980 a 1985, que constituye el período de tiempo anterior a la posibilidad legal de interrumpir la gestación por defectos congénitos, entre otros supuestos, en España. El siguiente período es el comprendido entre 1986 y 2000, que incluye 19.648 niños malformados, y el tercero, con los 1.175 niños malformados registrados durante el año 2001, es al que corresponde la Memoria de este Boletín.

Según la metodología de análisis clínico seguida en el ECEMC [Martínez-Frías y Urioste, 1994; Martínez-Frías y cols., 2001] y comentada en otro artículo de este Boletín [Martínez-Frías y cols., 2002], en una primera fase, se clasifican los niños en los siguientes tres grandes grupos de presentación clínica:

- *Aislados*, si el niño tiene un único defecto, o éste se asocia a un defecto menor o leve, o si el resto de los defectos que presenta el niño son secundarios, es decir, secuenciales a un único defecto primario, que es el analizado,
- *Polimalformados*, si el niño presenta un cuadro de múltiples defectos congénitos, en el cual no ha sido posible identificar algún síndrome, y
- *Síndromes*, definiendo síndrome como un conjunto de defectos que generalmente afectan a sistemas distintos, que constituyen cuadros clínicos similares y que se supone que están patogénica y etiológicamente relacionados entre sí. Normalmente los síndromes se agrupan atendiendo a su etiología.

Dentro de cada uno de los grupos anteriores, se codifican los distintos patrones clínicos que se pueden reconocer en cada niño como se expone en otro artículo de este Boletín [Martínez-Frías y cols., 2002].

Resultados

En la Tabla 1 se indica la distribución por presentación clínica de los niños malformados de cada uno de los períodos de tiempo estudiados. Dado que en el año 1985 se aprobó la ley que permite interrumpir la gestación si hay defectos congénitos, los porcentajes observados en los períodos

posteriores al año 1985, sin duda están influidos por el diagnóstico prenatal y la subsiguiente IVE de ciertos casos de fetos afectados. Dentro de cada uno de los tres grupos, se han indicado los niños que se categorizaron como teniendo un determinado patrón malformativo. Así, dentro de los Aislados, se incluyen varios tipos de niños. En primer lugar, niños con un solo defecto y un solo código. En segundo lugar, los niños que aunque tengan más de un código, sólo presenten un defecto congénito. Esto se debe a que en el ECEMC se diagnostican todos los defectos existentes en el niño. Por ejemplo, si un niño tiene ausencia de radio y de pulgar derecho, hipoplasia de tibia izquierda, fémur izquierdo corto y ausencia de tres dedos del pie derecho, tendrá cinco códigos, uno para cada anomalía en concreto, pero desde el punto de vista del desarrollo sólo tiene un defecto por reducción de extremidades. Por otro lado, un niño puede tener una secuencia deformativa, disruptiva o malformativa, por lo que va a tener varios diagnósticos pero no es un polimalformado en sentido estricto. Una secuencia malformativa, implica una única alteración intrínseca del desarrollo, pero como consecuencia de la misma, se alteran otras estructuras de forma secundaria y no como anomalías intrínsecas del desarrollo. Por ejemplo, un niño con espina bífida, luxación de caderas, luxación de rodillas y pies zambos, lo que tiene es un defecto del cierre del tubo neural que, secundariamente, produjo una paraplejía que dio lugar a las luxaciones y alteraciones de los pies. Es muy importante tener en cuenta estos aspectos, porque pueden alterar ciertos estudios epidemiológicos. Así, si tratamos de analizar los pies zambos originados como consecuencia de una alteración intrínseca del desarrollo, todos aquellos casos de pies zambos que forman parte de alguna secuencia malformativa, deformativa o disruptiva, no deben incluirse en el estudio porque desde el punto de vista del desarrollo, no se formaron mediante el (o los) mismos mecanismos patogénicos. En la tabla se puede observar la frecuencia que tienen entre los recién nacidos malformados, los niños con cada tipo de patrón clínico, a lo largo de los períodos de tiempo estudiados.

Un aspecto importante de la metodología del ECEMC, es que dentro del patrón malformativo de cada uno de los niños, se identifica si tienen otros patrones reconocibles. Estos aspectos sobre el sistema de codificación de patrones malformativos (incluidos en el tercer subnivel de códigos) seguido en el ECEMC, se expone, como ya hemos comentado antes, en otro trabajo de este Boletín [Martínez-Frías y cols., 2002]. Así, entre los niños con secuencias (Aislados), identificados sobre el total de los 29.311 niños malformados (sumando los totales de los tres períodos de tiempo estudiados), se han reconocido 797 patrones distintos a la secuencia. Entre los polimalformados, se han observado 5.363 patrones malformativos de cualquier tipo identificados dentro del cuadro de defectos de estos niños. Por último, entre los síndromes, se han reconocido 1.915 patrones

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

GRUPOS	Período 1980-1985		Período 1986-2000		Período 2001	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
AISLADOS						
Sólo un defecto-un código.....	5.978	70,43	11.803	60,07	660	56,17
Un defecto-varios códigos	175	2,06	679	3,46	57	4,85
Secuencias deformativas causa desconocida	19	0,22	45	0,23	4	0,34
Secuencias deformativas causa extrínseca	23	0,27	130	0,66	11	0,94
Secuencias deformativas causa intrínseca.....	0	–	6	0,03	0	–
Secuencias malformativas	239	2,82	800	4,07	47	4,00
Procesos disruptivos.....	72	0,85	154	0,78	12	1,02
Total Aislados.....	6.506	76,65	13.617	69,30	791	67,32
POLIMALFORMADOS						
Varios defectos menores.....	250	2,95	432	2,20	34	2,89
Asociaciones de alta frecuencia.....	3	0,04	10	0,05	0	–
Complejos malformativos	20	0,24	52	0,26	2	0,17
Defectos de zona de desarrollo (DZD)	257	3,03	1.288	6,56	111	9,45
Polimalformados en sentido estricto.....	528	6,22	1.643	8,36	100	8,51
Total Polimalformados.....	1.058	12,46	3.425	17,43	247	21,02
SÍNDROMES						
Embriofetopatías	50	0,59	124	0,63	5	0,43
Cromosómicos.....	660	7,78	1.840	9,36	103	8,77
Génicos de etiología desconocida	33	0,39	61	0,31	6	0,51
Autosómicos dominantes.....	61	0,72	187	0,95	5	0,43
Autosómicos recesivos.....	62	0,73	174	0,88	9	0,77
Ligados al X dominante	3	0,04	15	0,08	0	–
Ligados al X recesivos	4	0,05	4	0,02	0	–
De gen contiguo-microdelección.....	9	0,11	38	0,19	1	0,09
Secuencias repetitivas de ADN.....	1	0,01	14	0,07	0	–
De etiología desconocida.....	41	0,48	149	0,76	8	0,68
Total de Síndromes.....	924	10,89	2.606	13,26	137	11,66
TOTAL NIÑOS MALFORMADOS	8.488	100.–	19.648	100.–	1.175	100.–

dentro del cuadro clínico de los niños. Este sistema de clasificación clínica, supone una importante base para realizar estudios clínico-epidemiológicos, en un intento de reconocer las bases biológicas de los distintos tipos de malformaciones y las relaciones entre ellas [Martínez-Frías 1994, 1995; Martínez-Frías y Frías, 1999; Martínez-Frías y cols., 1998].

La Tabla 2, y para los 17 defectos congénitos que venimos analizando sistemáticamente cada año, indica el número de casos con cada defecto en presentación aislada, el número de los que son secundarios a un defecto primario, el número de polimalformados, el número de síndromes y el total. Junto a cada defecto figura el porcentaje que dicha cifra representa con respecto al número total de casos con el defecto de su fila. Así, por ejemplo, del total de 786 casos con fisura del paladar (sin labio leporino), 366 (46,6%) presentaban el defecto aislado; en 134 casos (17,0%) el defecto fue secundario a otra alteración primaria del desarrollo (micrognatia en la mayoría de ellos); en 188 casos (23,9%) se

presentó en niños polimalformados, y en 98 casos (12,5%) se presentó en síndromes. Los dos casos con agenesia renal bilateral fueron considerados como secundarios a la ausencia total de arterias renales, como consecuencia de este hallazgo en la autopsia. Como se puede apreciar, la mayoría de los defectos estudiados presenta una gran heterogeneidad en cuanto al tipo de presentación clínica, puesto que se pueden observar tanto en su forma aislada como asociados a otros defectos. Sin embargo, algunos de ellos muestran una mayor tendencia a presentarse aislados, como es el caso de la *gastrosquisis* (el 93,3% de los casos son aislados), el *hipospadias* (90,1%), la *anencefalia* (89,0%), la *espina bífida* (76,6%), el *labio leporino con o sin paladar hendido* (72,3%), y la *hernia diafragmática* (67,3%). Si comparamos estos resultados con los obtenidos en años anteriores, podemos observar que se han mantenido iguales año tras año. Esto es una indicación de que la tendencia a presentarse aislados es una característica biológica de estos defectos e íntimamente relacionada con su etiología y patogenia.

TABLA 2
DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS: AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES 1980–2001

MALFORMACIÓN	Aislados (a)		Secundarios		Polimalformados		Síndromes		Total (b)
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	
Anencefalia	276	89,0	1	0,3	29	9,4	4	1,3	310
Espina bífida	446	76,6	0	0,0	107	18,4	29	5,0	582
Encefalocele	54	44,3	1	0,8	38	31,1	29	23,8	122
Hidrocefalia.....	143	20,5	153	22,0	255	36,6	145	20,8	696
Anoftalmía o microftalmía.....	31	9,5	4	1,2	180	55,2	111	34,0	326
Anotia/Microtia (c)	149	57,3	0	0,0	87	33,5	24	9,2	260
Fisura paladar.....	366	46,6	134	17,0	188	23,9	98	12,5	786
Labio leporino y fis. paladar.....	689	72,3	2	0,2	162	17,0	100	10,5	953
Atresia/estenosis de esófago	177	52,8	0	0,0	120	35,8	38	11,3	335
H. diafragmática	231	67,3	1	0,3	94	27,4	17	5,0	343
Atresia/estenosis de ano/recto ..	165	42,7	8	2,1	177	45,9	36	9,3	386
Hipospadias	2.540	90,1	0	0,0	233	8,3	47	1,7	2.820
Onfalocele	91	45,7	0	0,0	70	35,2	38	19,1	199
Gastroquisis	70	93,3	0	0,0	5	6,7	0	0,0	75
Reducción extremidades.....	523	47,3	38	3,4	344	31,1	201	18,2	1.106
Defecto de pared corporal (d)...	0	0,0	5	15,2	28	84,8	0	0,0	33
Agenesia renal bilateral	26	32,1	2	2,5	49	60,5	4	4,9	81

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

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

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

(d) Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".

Estos resultados son muy importantes para los médicos que hacen diagnóstico prenatal, ya que les informan sobre la probabilidad de que exista otro defecto asociado, que es un dato de sumo interés para la información que se debe transmitir a los padres, que son los que se han de enfrentar a la decisión de si continúan o interrumpen el embarazo. También para el neonatólogo, porque si un recién nacido tiene, por ejemplo, gastroquisis, lo más probable es que no tenga otros defectos asociados, pero si el recién nacido presenta anoftalmía o microftalmía, que sólo en un 9,5% tienen presentación aislada al nacer, debe hacer una completa exploración del recién nacido, incluyendo el sistema nervioso central.

En la Tabla 3 mostramos la distribución etiológica (por causa) de todos los niños recién nacidos con defectos congénitos. La tabla se ha separado en los siguientes cuatro grandes grupos de causas: genética, ambiental, multifactorial, y de causa desconocida en sentido estricto. Dentro de cada grupo, hemos especificado los diferentes tipos de causas en los que identificamos algún caso. Como se aprecia en la Tabla, durante el primer período estudiado (1980–1985) el 19,99% del total de niños malformados de este período fueron de causa genética. Sin embargo, entre este total de causa genética, el 30,89% son cromosómicos y, de éstos, el 85,61% son síndromes de Down. En los otros grupos de causas de este mismo período, sólo en el 0,92% de los niños

malformados se identificó una causa ambiental, el 25,41% fueron considerados de causa multifactorial y en el 53,68% restante la causa es desconocida en sentido estricto.

En la Tabla 3, también podemos observar que, durante el siguiente período (1986–2000), el porcentaje de niños en los que se identificó una causa genética fue del 20,93% del total. Nuevamente, el mayor grupo de causa genética corresponde a las alteraciones cromosómicas que suponen el 44,72% del total de niños con defectos de causa genética y, de nuevo, el 81,24% de las cromosopatías fueron síndromes de Down (trisomía 21). En cuanto al resto de causas, se pudo identificar que los defectos fueron originados por un factor ambiental en el 1,34% del total de casos del período, en el 19,29% fueron considerados multifactoriales, y en el 58,44% de causa desconocida.

Finalmente, en la última columna de la Tabla 3, se presentan los datos del año 2001. Es de resaltar, que muchos de los niños con malformaciones congénitas registrados en este año, aún no se han terminado de diagnosticar debido a múltiples causas entre las que podemos destacar: que la muestra de sangre para el estudio cromosómico llegó al laboratorio del ECEMC mucho después del nacimiento del niño y está aún en estudio, que no se recibió muestra de sangre para su estudio, que estamos pendientes del resultado del cariotipo que se hizo en otro lugar, que nos faltan datos

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

CAUSAS	Período 1980–1985		Período 1986–2000		Período 2001	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
GENÉTICA						
Autosómica dominante.....	484	5,70	1.048	5,33	66	5,62
Autosómica recesiva.....	170	2,00	350	1,78	16	1,36
Gen contiguo–microdelección.....	9	0,11	38	0,19	1	0,09
Secuencias repetitivas ADN.....	1	0,01	14	0,07	0	–
Otras etiologías génicas.....	373	4,39	823	4,19	36	3,06
Cromosómica.....	660	7,78	1.839	9,36	103	8,77
Total de causa Genética.....	1.697	19,99	4.112	20,93	222	18,89
AMBIENTAL						
Alcohol.....	12	0,14	30	0,15	0	–
Diabetes.....	9	0,11	29	0,15	3	0,26
Infecciones maternas.....	13	0,15	14	0,07	0	–
Medicamentos.....	16	0,19	51	0,26	2	0,17
Otros.....	28	0,33	140	0,71	9	0,77
Total de causa Ambiental.....	78	0,92	264	1,34	14	1,19
MULTIFACTORIAL.....	2.157	25,41	3.790	19,29	187	15,91
CAUSA DESCONOCIDA.....	4.556	53,68	11.482	58,44	752	64,00
GRAN TOTAL.....	8.488	100.–	19.648	100.–	1.175	100.–

sobre otros estudios complementarios, así como de ciertos aspectos de la historia de algún niño, etc. Aún así, podemos observar que el 18,89% del total de niños malformados de este año, tuvo un diagnóstico de causa genética. Como en los períodos anteriores, el grupo mayor fue el que presentaba anomalías cromosómicas, que contabilizan el 46,40% del total de causa genética. Igualmente, entre ellos, el 81,55% fueron trisomías 21. Por otro lado, el 1,19% fueron de causa ambiental, el 15,91% multifactoriales y el 64% de causa desconocida.

En las Tablas 4 a 8, se muestran los síndromes de etiología génica, ambiental, o desconocida que han sido identificados en toda la base de datos del ECEMC, desde 1980 al 2001. No podemos hacerlas por períodos de tiempo, debido a que los distintos síndromes tienen una frecuencia muy baja. En estas cinco tablas, que tienen la misma estructura, figura el nombre de cada síndrome, el número de casos identificados y su frecuencia por 10.000 recién nacidos. Además, para los síndromes génicos, se ha incluido la localización cromosómica de los genes responsables de su aparición (basada en la información incluida en la base de datos On-line Mendelian Inheritance in Man [OMIM]). En la Tabla 4, se indican los síndromes autosómicos dominantes, por orden decreciente de frecuencia. Como se puede observar en la tabla, el síndrome autosómico dominante más fre-

cuenta es la Acondroplasia, y tiene una frecuencia de 0,243 por 10.000 nacimientos, seguido por el enanismo tanatóforico que es la mitad de frecuente (0,122 por 10.000). La Tabla 5, muestra lo mismo pero para los síndromes autosómicos recesivos. Los dos más frecuentes que son el síndrome adrenogenital (0,203 por 10.000) y la poliquistosis renal infantil (0,145 por 10.000), tienen frecuencias inferiores a los autosómicos dominantes.

En la Tabla 6 figuran los síndromes de otras etiologías génicas (síndromes de herencia ligada al sexo, de secuencias repetitivas de ADN, de gen contiguo–microdelección, de imprinting genómico, y los cuadros de etiología génica en los que no se ha llegado a definir el tipo de herencia). Los síndromes más frecuentes son: las condrodisplasias de tipo no especificado (0,382 por 10.000), el síndrome de Wiedemann–Beckwith (0,122 por 10.000), seguidos por el síndrome de Brachmann–De Lange, antes denominado Cornelia de Lange, (0,105 por 10.000).

Los síndromes de etiología desconocida identificados en el ECEMC, se presentan en la Tabla 7. De ellos, los más frecuentes son el síndrome del nevus sebáceo de Jadassohn (0,145 por 10.000), el síndrome de Klippel–Trenaunay (0,098 por 10.000), y el síndrome FFU ("femoral–fibular–ulnar defects") (0,075 por 10.000).

TABLA 4
SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Acondroplasia	4p16.3	42	0,243
Enanismo tanatofórico	4p16.3	21	0,122
Síndrome de Crouzon	10q26	18	0,104
Síndrome de Apert.....	10q26	16	0,093
Síndrome de Treacher-Collins	5q32-q33.1	12	0,069
Síndrome de Adams-Oliver	-	10	0,058
Disostosis cleido-craneal	6p21	9	0,052
Enanismo campomélico.....	17q24.3-q25.1	9	0,052
Síndrome de Townes-Bröcks	16q12.1	7	0,041
Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville).....	9q34; 16p13.3	6	0,035
Síndrome de Waardenburg tipo N.E.	1p21-p13.3; 2q35; 3p14.1-p12.3; 8p23; 11q14-q21	5	0,029
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A.....	-	4	0,023
Ictiosis vulgar o simple.....	1q21	4	0,023
Osteogénesis imperfecta dominante tipo N.E.	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,023
Osteogénesis imperfecta dominante tipo I.....	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,023
Síndrome de Holt-Oram.....	12q24.1	4	0,023
Síndrome de Noonan	12q24.1	4	0,023
Síndrome de Pfeiffer	8p11.2-p11.1; 10q26	4	0,023
Braquidactilia tipo B	9q22	3	0,017
Braquidactilia tipo C	12q24; 20q11.2	3	0,017
Displasia espóndilo-epifisaria dominante tipo N.E.	-	3	0,017
Epidermolisis bullosa simple	8q24; 12q13; 17q12-q21	3	0,017
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II-A.....	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,017
Síndrome de Beals.....	5q23-q31	3	0,017
Síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicanthus	T-1,T-2:3q23	3	0,017
Síndrome de Freeman-Sheldon.....	-	3	0,017
Síndrome de Greig	7p13	3	0,017
Síndrome de Hay-Wells.....	3q27	3	0,017
Acondrogénesis tipo II.....	12q13.11-q13.2	2	0,012
Braquidactilia tipo A-1	2q35-q36; 5p13.3-p13.2	2	0,012
Poliquistosis renal del adulto	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	2	0,012
Síndrome de Kingston.....	-	2	0,012
Síndrome de microftalmía-catarata	16p13.3	2	0,012
Síndrome de Saethre-Chotzen	7p21; 10q26	2	0,012
Síndrome de Stickler tipo N.E.	T-I:12q13.11-q13.2; T-II*:1p21; T-III:6p21.3	2	0,012
Síndrome de Waardenburg tipo I	2q35	2	0,012
Síndrome velo-cardio-facial (región CATCH-22 no estudiada)	-	2	0,012
Síndrome velo-cardio-facial sin microdelección en región CATCH-22	-	2	0,012
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo N.E.	-	1	0,006
Albinoidismo	-	1	0,006
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	20q13.11	1	0,006
Displasia espóndilo-costal	-	1	0,006
Displasia metatrópica autosómica dominante	-	1	0,006
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen.....	17q11.2	1	0,006
Osteogénesis imperfecta tipo I-A	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,006
Síndrome branquio-óculo-facial	-	1	0,006
Síndrome de Aniridia tipo I	-	1	0,006
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica,autosómico dominante	-	1	0,006
Síndrome de exostosis múltiples tipo N.E.	T-1:8q24.11-q24.13; T-2:11p12-p11; T-3*:19q	1	0,006
Síndrome de hipercalcemia hipocalciuria benigna familiar ...	T-I:3q13.3-q21; T-II:19q13.3	1	0,006
Síndrome de Klein-Waardenburg.....	2q35	1	0,006
Síndrome de Laurin-Sandrow.....	14q13	1	0,006
Síndrome de Marfan (aracnodactilia).....	15q21.1	1	0,006

TABLA 4 (continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Síndrome de Martínez-Frías (afalanga, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcefalia e inteligencia en el límite)	—	1	0,006
Síndrome de paquioniquia	12q13; 17q12.q21	1	0,006
Síndrome descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia)	—	1	0,006
Síndrome EEC tipo N.E.	T-1:7q11.2-q21.3; T-2*:19; T-3*:3q27	1	0,006
Síndrome MMT (Feingold) (microcefalia, fístula traqueo-esofágica y alteraciones de manos)	2p24-p23	1	0,006
Tríada de Currarino	7q36	1	0,006
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES		254	1,470

N.E.: No Especificado.

T: Tipo.

*: Herencia autosómica de tipo N.E.

TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Síndrome adrenogenital	6p21.3	35	0,203
Poliquistosis renal infantil	6p21.1-p12	25	0,145
Síndrome de Meckel-Gruber	T-1:17q22-q23; T-2*:11q13	17	0,098
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	11q12-q13	10	0,058
Síndrome de Jeune	—	9	0,052
Síndrome de Walker-Warburg	9q31	8	0,046
Síndrome de Ellis van Creveld	4p16	7	0,041
Síndrome de Fraser (criptoftalmos)	—	7	0,041
Albinismo recesivo óculo-cutáneo tipo N.E.	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.2-q12; T-III:9p23	6	0,035
Epidermolisis bullosa recesiva tipo N.E.	—	6	0,035
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva	—	6	0,035
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR)	—	6	0,035
Condrodisplasia punctata rizomélica recesiva	T-1:6q22-q24; T-2:1; T-3*:2q31	5	0,029
Síndrome cerebro-hepato-renal (Zellweger)	1; 1q22; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22; 12p13.3	5	0,029
Displasia espóndilo-torácica (Jarcho Levin)	19q13	4	0,023
Fibrosis quística del páncreas (mucoviscidosis)	7q31.2	4	0,023
Ictiosis recesiva	14q11.2	4	0,023
Síndrome de Casamassima	—	4	0,023
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo	5q12.2-q13.3	4	0,023
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr)	—	4	0,023
Enanismo diastrófico	5q32-q33.1	3	0,017
Gangliosidosis GM1	3p21.33	3	0,017
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo N.E.	—	3	0,017
Displasia espondilocostal recesiva tipo N.E.	—	2	0,012
Hipofosfatasa	1p36.1-p34	2	0,012
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva	—	2	0,012
Síndrome acrocallosal	12p13.3-p11.2	2	0,012
Síndrome C (trigonocefalia de Opitz)	—	2	0,012
Síndrome de Bowen-Conradi	—	2	0,012
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo Martínez-Frías	—	2	0,012
Síndrome de Fanconi (pancitopenia)	16q24.3	2	0,012
Síndrome de fístula traqueo-esofágica, anomalías gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino	—	2	0,012
Síndrome de persistencia de derivados müllerianos (linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anomalías renales y craneofaciales)	—	2	0,012

TABLA 5 (continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Síndrome de Robinow autosómico recesivo	9q22	2	0,012
Síndrome de Saldino-Noonan	—	2	0,012
Síndrome descrito por Cumming	—	2	0,012
Acidemia metilmalónica	6p21	1	0,006
Acidosis láctica	—	1	0,006
Acondrogénesis tipo I-A	—	1	0,006
Acondrogénesis tipo IV (hipocondrogénesis)	12q13.11-q13.2	1	0,006
Anemia de Fanconi tipo N.E.	T-A:16q24.3; T-C:9q22.3; T-D:3p25.3; T-E*:6p22-p21; T-F*:11p15; T-G*:9p13	1	0,006
Dermopatía restrictiva de tipo N.E.	—	1	0,006
Displasia ectodérmica recesiva de tipo N.E.	2q11-q13; 11q23-q24	1	0,006
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama.....	9q31	1	0,006
Enanismo cifomélico	—	1	0,006
Epidermolisis bullosa recesiva letal (Herlitz)	1q32; 1q25-q31;18q11.2	1	0,006
Fibrocondrogénesis	—	1	0,006
Glicogenosis tipo II-A (enfermedad de Pompe)	17q25.2-q25.3	1	0,006
Hiperglicinemia no cetónica	3p21.2-p21.1; 9p22; 16q24	1	0,006
Histiocitosis recesiva (enfermedad de Letterer-Siwe)	—	1	0,006
Leprechaunismo	19p13.2	1	0,006
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	1q42.1; 2q22	1	0,006
Mucopolidosis tipo II (enfermedad de Leroy)	4q21-q23	1	0,006
Osteogénesis imperfecta tipo II-A autosómica recesiva	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,006
Osteogénesis imperfecta tipo II-B autosómica recesiva	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,006
Síndrome COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético)	10q11; 13q33; 19q13.2-q13.3	1	0,006
Síndrome de Aase	—	1	0,006
Síndrome de Bartsocas-Papas (pterigium poplíteo recesivo letal)	—	1	0,006
Síndrome de Carpenter	—	1	0,006
Síndrome de esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos	—	1	0,006
Síndrome de Fryns	—	1	0,006
Síndrome de Johanson-Blizzard	—	1	0,006
Síndrome de Joubert-Boltshauser.....	9q34.3	1	0,006
Síndrome de Kaufman-McKusick	20p12	1	0,006
Síndrome de Larsen (autosómico recesivo)	—	1	0,006
Síndrome de Neu-Laxova	—	1	0,006
Síndrome de Shwachman	7p11.q11	1	0,006
Síndrome de "cartilage-hair hypoplasia" (McKusick)	9p21-p12	1	0,006
Síndrome hidroletalus	11q23-q25	1	0,006
Síndrome que semeja infección connatal con anomalías hematológicas (Reardon)	—	1	0,006
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS		245	1,418

N.E.: No Especificado.

T: Tipo.

*: Herencia autosómica de tipo N.E.

La Tabla 8 muestra la relación detallada de las embriofetopatías y su frecuencia. La embriofetopatía por alcohol, también denominada como "síndrome alcohólico fetal" es la más frecuente de todas, con una cifra de 0,226 por 10.000 nacimientos. Le sigue la embriofetopatía por diabetes mellitus materna (0,197 por 10.000), la embriofetopatía por anticonvulsivantes en hijos de madres tratadas con politerapia (0,150 por 10.000) y la embriofetopatía por ácido valproico (0,139 por 10.000).

El orden de frecuencias de los síndromes incluidos en las Tablas 4 a 8, se ha mantenido constante a lo largo de los años.

Comentarios

Existen una serie de circunstancias que hay que tener en cuenta para entender que las frecuencias presentadas en

TABLA 6

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS POR 10.000 RN (1980-2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Condrodisplasia de tipo N.E.	-	66	0,382
Síndrome de Wiedemann-Beckwith	11p15.5	21	0,122
Síndrome de Brachmann-de Lange	3q26.3	17	0,098
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2-q13.3	15	0,087
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo N.E.	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,069
Espectro velo-cardio-facial con microdelección en región CATCH-22	22q11	11	0,064
Síndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3	11	0,064
Epidermolisis bullosa de tipo N.E.	-	10	0,058
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia N.E.)	7q22.1; 17q21.31-q22	10	0,058
Ictiosis (modo de herencia N.E.)	-	8	0,046
Incontinencia pigmentaria	Xq28	7	0,041
Acrocéfalo-sindactilia N.E.	-	5	0,029
Artrogriposis múltiple distal	9q21-q21; 11p15.5	5	0,029
Osteogénesis imperfecta tipo II-B	7q22.1; 17q21.31-q22	5	0,029
Síndrome de Larsen (modo de herencia N.E.)	-	5	0,029
Albinismo tipo N.E.	-	4	0,023
Displasia ectodérmica tipo N.E.	-	4	0,023
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	-	4	0,023
Condrodistrofia punteada ligada a X dominante (síndrome de Conradi-Hünemann)	Xp11.23-p11.22	3	0,017
Distrofia muscular de tipo N.E.	-	3	0,017
Osteogénesis imperfecta tipo N.E.	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,017
Síndrome de Prader-Willi	15q11; 15q11-q13; 15q12	3	0,017
Síndrome miopático no definido	-	3	0,017
Síndrome oro-facio-digital tipo I	Xp22.3-p22.2	3	0,017
Condrodisplasia punctata tipo N.E.	-	2	0,012
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	-	2	0,012
Disostosis acrofacial tipo N.E.	-	2	0,012
Displasia espóndilo-epifisaria de tipo N.E.	-	2	0,012
Enanismo mesomélico de tipo N.E.	-	2	0,012
Osteogénesis imperfecta tipo II-A (modo de herencia N.E.)	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,012
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia N.E.)	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,012
Síndrome de Goltz	-	2	0,012
Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3	2	0,012
Síndrome de Nager	9q32	2	0,012
Síndrome de Opitz-GBBB	T-I:Xp22; T-II:22q11.2	2	0,012
Síndrome de Peters-plus (modo de herencia N.E.)	-	2	0,012
Síndrome oculo-cerebro-renal (Lowe)	Xq26.1	2	0,012
Atelosteogénesis tipo I	-	1	0,006
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo	-	1	0,006
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	Xp22.3	1	0,006
Displasia craneotelencefálica	-	1	0,006
Displasia de Kniest	12q13.11-q13.2	1	0,006
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowsky)	-	1	0,006
Enfermedad de depósito lipídico de tipo N.E.	-	1	0,006
Osteogénesis imperfecta tipo II-C	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,006
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	Xq11.q12	1	0,006
Síndrome de Aarskog	Xp11.21	1	0,006
Síndrome de Aicardi	Xp22	1	0,006
Síndrome de Coffin-Siris	-	1	0,006
Síndrome de Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípica con sordera) tipo N.E.	-	1	0,006
Síndrome de Hallermann-Streiff	-	1	0,006
Síndrome de Kabuki "make-up"	-	1	0,006

TABLA 6 (continuación)

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS POR 10.000 RN (1980-2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Síndrome de Möebius tipo N.E.	T-1:13q12.2-q13; T-2:3q21-q22; T3:10q21.3-q22.1	1	0,006
Síndrome de Robinow (modo de herencia N.E.)	-	1	0,006
Síndrome de Silver-Russell	17q23-q24	1	0,006
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	T-1:Xq26; T-2:Xp22	1	0,006
Síndrome de Werdnig-Hoffmann con mutación en 5q	5q12.2-q13.3	1	0,006
Síndrome Ehlers-Danlos tipo N.E.	1p36.3-p36.2; 2q31; 2q34; 5q35.1-q35.3; 5q23; 7q22.1; 9q34.2-q34.3; 17q21.31-q22	1	0,006
Síndrome FG	Xq12-q21.31; Xq28	1	0,006
Síndrome oto-palato-digital tipo I	Xq28	1	0,006
Síndrome de pterigium múltiple letal	-	1	0,006
Síndrome trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion)	8q24.11-q24.13	1	0,006
TOTAL DE SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS		289	1,673

N. E.: No especificado.
T: Tipo.

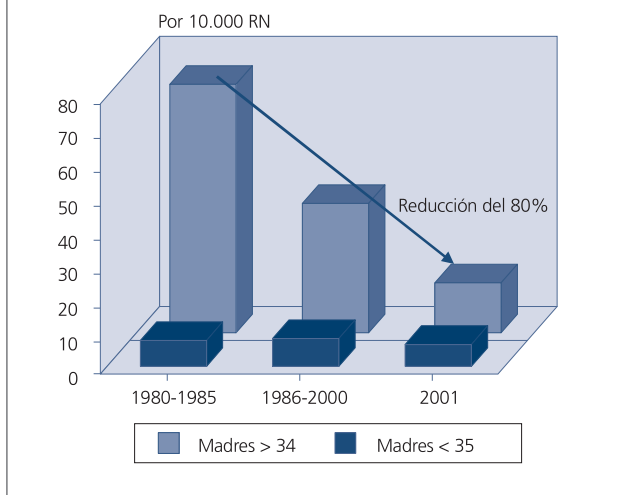
TABLA 7

SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980-2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn	-	25	0,145
Síndrome de Klippel-Trenaunay	-	17	0,098
Síndrome FFU ("femoral, fibular, ulnar defects")	-	13	0,075
Cutis marmorata telangiectásica congénita (síndrome de Van Lohuizen)	-	7	0,041
Artrogriposis múltiple congénita	-	6	0,035
Hipoquinesia inespecífica de tipo N.E.	-	6	0,035
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium	-	4	0,023
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia	-	4	0,023
Enanismo de tipo N.E. sin evidencia de displasia esquelética	-	4	0,023
Ictiosis lamelar (bebe colodion)	-	2	0,012
DK focomelia	-	1	0,006
Pseudotrisomía 13	-	1	0,006
Síndrome de atresia de esfago+anoftalmia (Rogers)	-	1	0,006
Síndrome de Barber-Say	-	1	0,006
Síndrome de Cayler	-	1	0,006
Síndrome de fusión esplenogonadal	-	1	0,006
Síndrome de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita	-	1	0,006
Síndrome de Marshall-Smith	-	1	0,006
Síndrome de Piepkorn	-	1	0,006
Síndrome de Sturge-Weber	-	1	0,006
Síndrome FH-UF ("femoral hypoplasia-unusual face")	-	1	0,006
Síndrome Proteus	-	1	0,006
TOTAL DE SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA		100	0,579

N.E.: No Especificado.

GRÁFICA 1
EVOLUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS DE SÍNDROME DE DOWN, EN DOS GRUPOS DE EDAD MATERNA EN LOS TRES PERÍODOS DE TIEMPO ESTUDIADOS



las tablas de este trabajo son estimaciones mínimas. En primer lugar, hay que considerar que en el período 1980–1985, no existía la posibilidad legal de interrumpir la gestación, por lo que las cifras no están sesgadas por el aborto de fetos afectados. Sin embargo, algunas de las cifras de ese período, podrían estar afectadas por deficiencias producidas por la ausencia de ciertos conocimientos y de tecnologías que se han ido utilizando en los períodos siguientes. Esto es claro para las nuevas técnicas de exploración neonatal (como la ecocardiografía y la eco renal) de los niños. Igualmente ocurre con los niños polimalformados que en este período tenían cariotipo normal, y en los que con las técnicas actuales de citogenética de alta resolución, utilizadas en el ECEMC, se están detectando anomalías crípticas que antes no podían ser identificadas. Por otro lado, el efecto del diagnóstico prenatal seguido de la interrupción voluntaria del embarazo (IVE), está siendo muy importante, por lo que la frecuencia global de recién nacidos con defectos congénitos está disminuyendo de una forma muy llamativa en los períodos posteriores al año 1985, como se puede apreciar en el capítulo de Vigilancia epidemiológica de este Boletín [Rodríguez-Pinilla y cols., 2002]. Pero si consideramos tipos definidos de defectos congénitos, cuadros polimalformativos (sean síndromes reconocidos o no), o grupos diana, el impacto puede ser mucho mayor. Como ejemplo, en la Gráfica 1, mostramos la frecuencia de recién nacidos con síndrome de Down, en los tres períodos de tiempo estudiados y en dos grupos de edad materna. Como queda claramente reflejado en la Gráfica, las cifras de frecuencia en el grupo de madres con menos de 35 años, muestran oscilaciones pequeñas y no significativas. Por el contrario, en el grupo de madres con más de 34 años, las cifras de fre-

cuencia han disminuido en un 80% desde el período anterior a la posibilidad legal de hacer una IVE, hasta alcanzar la frecuencia observada en el año 2001.

En relación con las frecuencias de los síndromes, lo primero que debemos destacar es que, aunque la inmensa mayoría de los defectos congénitos se encuadran en lo que hoy se denomina “enfermedades raras” (nosotros preferimos el término de “enfermedades de baja frecuencia”, porque no tiene ninguna connotación peyorativa), esa baja frecuencia es mucho más llamativa para los síndromes malformativos. No obstante, y aunque es posible que muchos de los síndromes sean realmente muy poco frecuentes en nuestra población, y que gracias a la extraordinaria amplitud de la muestra estudiada hemos podido registrar algún caso, los datos que ofrecemos en este trabajo también deben considerarse como estimaciones mínimas de las frecuencias. Esto se debe a varios motivos, algunos de los cuales ya han sido comentados al comienzo de la discusión. Pero, además, es muy probable que la baja frecuencia observada para algunos síndromes esté influida porque su diagnóstico al nacimiento es difícil. Por ejemplo, es extraordinariamente difícil el diagnóstico de niñas recién nacidas con síndrome de Smith–Lemli–Opitz, y difícil en niños si el cuadro que presentan al nacer es leve. Esto también ocurre con síndromes cuya expresión sea muy variable como sucede con las formas leves del síndrome de Brachmann–De Lange, por citar uno de los que se considera que su frecuencia puede ser de las más altas, dentro de este tipo de patologías de baja frecuencia.

Por otra parte, queremos subrayar algunos aspectos de prevención primaria en relación con la embriofetopatías, ya que una buena proporción de los casos se puede prevenir evitando la exposición prenatal a los agentes causantes de la alteración del desarrollo. Por ejemplo, se han identificado 39 niños con embriofetopatía alcohólica que presentaban anomalías estructurales de mayor o menor gravedad. Pero no se debe olvidar, que la exposición prenatal al alcohol también puede producir una grave afectación del sistema nervioso central y problemas neuropsicológicos, en niños que no tenían defectos físicos identificables al nacimiento, y que pueden desarrollar deficiencias intelectuales y de comportamiento de cierta importancia en los años siguientes de vida [Connor y cols., 2000; Streissguth y O’Malley, 2000]. A todo esto hay que añadir que el alcohol es el teratógeno que se considera la primera causa no genética de retraso mental; que no se ha podido determinar si existe alguna dosis que sea segura durante el embarazo, y que sus efectos son totalmente prevenibles. Basta con no ingerir ninguna cantidad de alcohol desde que se planea el embarazo.

Otro de los factores ambientales sobre el que hoy en día se puede ejercer la prevención primaria es la diabetes materna. Un estricto control médico de esta patología, tanto

TABLA 8
EMBRIOFETOPATÍAS POR 10.000 RN (1980–2001)

	N.º	Por 10.000
Embriofetopatía por alcohol.....	39	0,226
Embriofetopatía por diabetes crónica	34	0,197
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia).....	26	0,150
Embriofetopatía por ácido valproico	24	0,139
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?).....	8	0,046
Embriofetopatía por rubéola	8	0,046
Embriofetopatía por citomegalovirus	6	0,035
Embriofetopatía por sífilis (lúes)	6	0,035
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona.....	4	0,023
Embriofetopatía por toxoplasma	4	0,023
Embriofetopatía por carbamacepina.....	3	0,017
Embriofetopatía por difenilhidantoína	3	0,017
Embriofetopatía por infección connatal N.E.	3	0,017
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas	3	0,017
Embriofetopatía por carbimazol	2	0,012
Embriofetopatía por mezcla de alcohol y drogas	2	0,012
Embriofetopatía por alcohol y sífilis.....	1	0,006
Embriofetopatía por ergotamina	1	0,006
Embriofetopatía por hipertermia	1	0,006
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital	1	0,006
Embriofetopatía por yoduros.....	1	0,006
TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS	180	1,042

N.E.: No Especificado.

dietético como endocrinológico, midiendo periódicamente los niveles de hemoglobina glicosilada para decidir el momento más adecuado para intentar un embarazo, puede reducir el riesgo que tienen estas mujeres para que sus hijos presenten defectos congénitos. Por ello es muy importante informar de estas posibilidades a las mujeres diabéticas en edad reproductiva, para que planifiquen la gestación y puedan programar un embarazo en el momento en que los niveles de hemoglobina glicosilada no superen el umbral adecuado.

Los procesos infecciosos son factores ambientales teratogénicos, sobre los que se puede ejercer algún tipo de medida de prevención primaria. La rubéola, la sífilis, la toxoplasmosis, la varicela entre otras, pueden, y deben, ser objeto de atención en la consulta pregestacional. En ese momento, cuando la mujer aún no está embarazada, comprobar su estado inmunitario en relación con ciertas infecciones, permite establecer la vacunación si es precisa y posible, e indicar la medidas preventivas oportunas (por ejemplo para la toxoplasmosis). No hay que partir de la suposición de que todas las mujeres jóvenes están inmunizadas. En primer lugar, porque siempre va a haber una fracción de las que se vacunaron en la infancia que no quedaron inmunizadas. Segundo, porque siempre quedan "bolsas" de población sin vacunar, por muchas razones, siendo

una de ellas la alarma que se produce de tiempo en tiempo, porque alguien comenta en los Medios que las vacunas suponen un alto riesgo para el niño. Tercero, porque cada vez hay más población inmigrante que, posiblemente, no ha tenido las mismas posibilidades para la vacunación que la población autóctona. Por otra parte, conocer si se ha pasado la toxoplasmosis, para la que no existe posibilidad de vacunación, es muy importante. Primero, porque si ya se pasó, aunque existe un pequeño riesgo de volver a contraerla, en este caso de repetición no existe riesgo para el embrión y feto. Segundo, si no se ha pasado, hay que establecer las medidas preventivas oportunas, pero, sobre todo, repetir el análisis en cuanto se conozca el embarazo. Esto permitirá, en caso de que el test dé positivo, determinar la toxoavidez, y el período en el que se pasó, o seguir teniendo cuidado y hacer análisis periódicos, si sale negativo.

Referencias

- Connor PD, Sampson PD, Bookstein FL, Barr HM, Streissguth AP. (2000): Direct and indirect effects of prenatal alcohol damage on executive function. *Development Neuropsychol* 18: 331–354.
- Martínez-Frías ML. (1994): Developmental field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 49: 45–51.

- Martínez-Frías ML. (1995): The primary developmental field I: Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 56: 374-381.
- Martínez-Frías ML, Frías J. (1999): VACTERL as primary polytopic developmental field defect. *Am J Med Genet* 83: 13-16.
- 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, Opitz JM. (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76: 291-296.
- Martínez-Frías ML (2001): Editorial Comment. Approaches to the analysis of infants with multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 101:33-35.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2002): Defecto de zona de desarrollo primaria del esqueleto axial: Síndrome de Jarcho-Levin y "fenotipo Jarcho-Levin" *Bol ECEMC, Rev Dismor Epidemiol. Serie V, nº 1.*
- OMIM (On line Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>
- Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Martínez-Frías ML (2002): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España a lo largo del período 1980-2001. *Bol ECEMC, Rev Dismor Epidemiol. Serie V, nº 1.*
- Streissguth AP, O'Malley K (2000): Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders. *Seminars in Clin Neuropsych* 5:177-190.