

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

M. L. Martínez-Frías^{1,2,3}, E. Bermejo^{1,3,4}, L. Cuevas^{1,3}, Grupo Periférico del ECEMC

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

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

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

⁴Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

Summary

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

Here it is presented the analysis of the main clinical aspects of the infants with congenital defects registered by the ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) between 1980 and 2009. Among a total of 2,561,162 newborns surveyed, 38,503 (1.50%) had congenital defects detected during the first 3 days of life. This group of malformed infants was distributed according to their clinical presentation as isolated (73.98%), multiply malformed (13.51%), and syndromes (12.52%). The etiologic distribution of infants with congenital anomalies in the ECEMC showed a 20.46% of genetic cause, 20.40% multifactorial, 1.33% produced by environmental causes, and the etiology of the defects was unknown in the remaining 57.81%.

The secular distribution of the 3 main groups of clinical presentation (isolated, multiply malformed and syndromes) was studied and all of them showed a decreasing trend along the years, probably as a consequence of the impact of the interruption of pregnancy of some affected foetuses. The different types of syndromes identified and their minimal frequency values are also presented, separated by type of cause.

Finally, the distribution of cases with birth defects by ethnic groups is also analysed, as well as the proportion of autosomal dominant and recessive syndromes, and also those due to both numerical and structural chromosomal alterations in all the ethnic groups. Due to the small samples in most groups, the differences are not statistically significant, except for autosomal recessive syndromes that are significantly more frequent in Gypsies than in the white groups (both native and foreigner), the black group, and the one of Other (including mix groups).

Introducción.

El problema de las bajas frecuencias de los defectos congénitos, que son paradigma de las enfermedades raras (ER)

Cuando se habla de “aspectos epidemiológicos” en el ámbito de la medicina clínica es muy común que se entienda como el análisis de las frecuencias, cuando en verdad su significado es mucho más amplio. En realidad representa un gran abanico de estudios que van desde el cálculo de las frecuencias de la patología de la que se trate, pasando por el análisis de las diferentes características de los pacientes, hasta la identificación de sus potenciales causas.

Sin embargo, cuando se está haciendo referencia a patologías consideradas como “raras” (ER) por ser muy poco frecuentes (menos de 5 afectados por 10.000), la dificultad que esa baja frecuencia implica para realizar análisis epidemiológicos en sentido amplio, hace que poder estimar su frecuencia sea ya un logro importante. No se debe olvidar, que conocer la frecuencia de una patología supone la posibilidad de determinar los recursos, tanto sanitarios como sociales, que serán necesarios en cada momento y lugar para poder atender a los pacientes y sus familias. Pero otros aspectos, como evaluar dicha frecuencia en distintos tipos de presentación clínica, e incluso por sus diferentes causas, es harto difícil con patologías de muy baja frecuencia, a menos que se disponga de

registros en los que la especificación clínica y causal sea de alta calidad y precisión. De ahí la importancia que tiene el registro del ECEMC, ya que se basa en una gran cantidad de pacientes (más de 40.000 desde sus inicios) cuyas patologías son paradigmáticas de las ER, teniendo además una alta definición clínica. Ésta se completa con un análisis multidisciplinar e individualizado en cada niño para identificar síndromes conocidos y la evaluación de sus posibles factores causales. Además, la codificación de sus defectos no sólo se lleva a cabo asignando un código específico para cada defecto, sino que incluye un código para una evaluación global basada en la patogenia. Por último, y muy importante, toda esta codificación la realiza siempre el mismo grupo de especialistas.

La metodología que se sigue en el ECEMC para el análisis y evaluación individualizada de cada niño recién nacido con alteraciones del desarrollo incluidas en la denominación de “defectos congénitos” (**Cuadro 1**) se expuso en esta misma sección del Boletín del año pasado ([http://www.ciberer.es/documentos/](http://www.ciberer.es/documentos/EC EMC_2009_AF.PDF)

EC EMC_2009_AF.PDF)⁵. Además, se incluyó un esquema de flujo de dicho análisis, que incluía también los distintos grupos de niños con defectos y la importancia de establecer esos grupos para la investigación de sus causas. Sin embargo, con objeto de simplificar la comprensión de las definiciones en las que se basa la metodología que se sigue en el ECEMC, en esta sección vamos a mantener los Cuadros en los que se definen los distintos aspectos relacionados con los diferentes análisis.

El objetivo de este apartado del Boletín es mostrar los datos sobre los aspectos clínicos de los recién nacidos con defectos congénitos acumulados en la base de datos del ECEMC incluyendo el último año (que corresponde a los recién nacidos en el año anterior al de publicación de cada nuevo número del Boletín).

Como la metodología y estructura de las tablas y gráficas es la misma de los Boletines anteriores, al igual que ya se hizo en el número anterior (2009), sólo se va a describir la población estudiada, junto con un párrafo explicando las técnicas de análisis estadísticos

CUADRO 1

DEFINICIÓN DE LAS ALTERACIONES DEL DESARROLLO EMBRIONARIO/FETAL SEGÚN LOS CONCEPTOS DE LA DISMORFOLOGÍA¹⁻⁴

Defectos Congénitos: Incluye cualquier alteración del desarrollo embrionario y fetal, sea física, psíquica, funcional, o sensorial.

Malformaciones Congénitas: Se refiere a las alteraciones intrínsecas del desarrollo embrionario, esencialmente morfológico. Éstas pueden presentar distintas manifestaciones, como:

- a) Alteración de la forma o estructura física normal de un órgano o parte corporal (dedos unidos o en exceso, ausencia de extremidades, tetralogía de Fallot...)
- b) Alteración patológica del tamaño normal, tanto por exceso como por defecto, de un órgano o parte corporal (microcefalia, macrocefalia, macrodactilia...)
- c) Alteración de la localización de un órgano o parte corporal (dextrocardia, miembros supernumerarios con localización anómala...)

Deformaciones: Son alteraciones de la forma de distintas estructuras corporales (y por tanto físicas), que tienen un desarrollo embrionario inicial normal. Sin embargo, posteriormente durante el periodo fetal (la mayoría de las veces) esas estructuras bien desarrolladas, se deforman. Estas deformaciones pueden ser de origen interno en el propio feto (por ej., si hay una grave malformación del sistema nervioso central, el feto no se moverá, y los miembros presentarán deformaciones y rigidez articular), pero también por causas externas (por problemas uterinos, como útero bicorne, o por pérdida de líquido amniótico...)

Disrupciones: Al igual que las deformaciones, son alteraciones físicas, en las que las diferentes partes y órganos se formaron bien en el embrión, pero se destruyeron durante el periodo fetal, la mayoría de las veces. Las causas son de muy diversos tipos, pero la patogenia que da lugar a la destrucción ('disrupción') es siempre consecuencia de una drástica reducción del aporte sanguíneo, por lo que el órgano, o parte corporal afectada, se necrosa y puede llegar a desaparecer. Esto hace que, a veces, sea muy difícil distinguir una disrupción de una verdadera malformación. Sólo cuando el proceso se produce muy avanzado el embarazo, pueden persistir zonas de necrosis que facilitan su identificación.

Displasias: Son alteraciones del desarrollo de los tejidos. Dependiendo del tipo de tejido afectado, su identificación puede ser más o menos precoz, o sólo hacerse evidente durante el crecimiento postnatal. Por ejemplo, ciertos tipos de displasias esqueléticas en las que los niños no muestran características particulares al nacimiento que permitan su detección, pero que se hacen patentes con el crecimiento postnatal.

utilizadas (aunque van a ser esencialmente las mismas), y se comentarán los resultados más relevantes que se observen al incluir en este Boletín la nueva población correspondiente a los nacimientos del año 2009.

Material. Población estudiada

El total de la información nueva que se incluye en este trabajo, corresponde a los 98.032 recién nacidos consecutivos controlados durante el año 2009, de los que 959 presentaron defectos congénitos mayores o menores detectados durante los 3 primeros días de vida. Por tanto, el total de población estudiada en este Boletín, corresponde a la suma del total de nacimientos que se han controlado durante el año 2009, y los 2.463.130 recién nacidos examinados durante el periodo comprendido entre enero de 1980 y diciembre de 2008. Igualmente, el total de niños con defectos congénitos es la suma de los 37.544 niños estudiados desde 1980 a 2008, más los 959 identificados en el año 2009, lo que da un total de 38.503. Como puede apreciarse, la frecuencia de niños con defectos congénitos ha pasado de ser del 1,52% en todo el periodo anterior, a 0,98% en el año 2009, mientras que en el año 2008 fue de 1,03%. Las potenciales causas de esta variación se comentan en otro capítulo de este Boletín (Página 68).

Es importante destacar que el ECEMC es un sistema dinámico, en el que si en alguno de los niños registrados en años anteriores se identificara posteriormente algún otro defecto que no se incluyó en la primera descripción, siempre es posible

agregar la nueva información a la base de datos, lo que permite mantener ésta actualizada. Además, en muchas ocasiones se puede establecer el diagnóstico de algunos casos, bien porque han surgido nuevos conocimientos, o porque se han recibido los datos complementarios que se necesitaban.

Métodos

1. Definición de los Grupos étnicos y de los Inmigrantes.

El grupo étnico de los niños se determina en el ECEMC teniendo en cuenta la etnia de los 4 abuelos, de modo que serán de etnia blanca cuando los cuatro abuelos son blancos, o de otros grupos étnicos cuando alguno de los 4 abuelos sea de un grupo diferente al blanco. Sin embargo, se consideran inmigrantes, cuando uno o los dos progenitores del niño han nacido fuera de España.

2. Análisis de frecuencias

Cuando el análisis de las frecuencias de cualquier tipo de defectos se realiza por años o periodos de años se hace siempre con relación al (o partiendo del) *periodo base* de frecuencias de nuestra población, que corresponde al comprendido entre 1980-1985, fecha anterior a la posibilidad legal para realizar una interrupción voluntaria del embarazo (IVE) por defectos fetales en España.

CUADRO 2

GRUPOS DE NIÑOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DE SUS DEFECTOS CONGÉNITOS¹⁻⁴

Aislados: Se refiere a niños que presentan un solo defecto congénito.

Polimalformados: Son niños que presentan varios defectos congénitos afectando a sistemas u órganos distintos, que no se corresponden con algún síndrome conocido, o algún tipo de causa identificada.

Síndromes: Son niños con diferentes defectos congénitos cuya causa se conoce, o sospecha, que es debida a una alteración genética, de cualquier tipo. En algunos niños, el diagnóstico es sólo clínico y se basa en la semejanza clínica entre los niños afectados. En otros casos, el diagnóstico es de certeza, por haber pruebas biológicas objetivas que lo documentan. Aunque no son exactamente síndromes, en este agrupamiento global, se incluyen aquí los casos cuya causa es ambiental (ver Cuadro 3).

Secundarios: Se refiere a aquellos defectos que, en realidad, no son alteraciones primarias (o intrínsecas) del desarrollo de la estructura de que se trate, sino que se producen como consecuencia de la presencia de otro defecto, que sería la auténtica alteración primaria del desarrollo. Por ejemplo, una ausencia de partes de las extremidades como consecuencia de una alteración vascular que impidió un flujo sanguíneo adecuado, dando lugar a la amputación de la parte distal.

TABLA 1

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

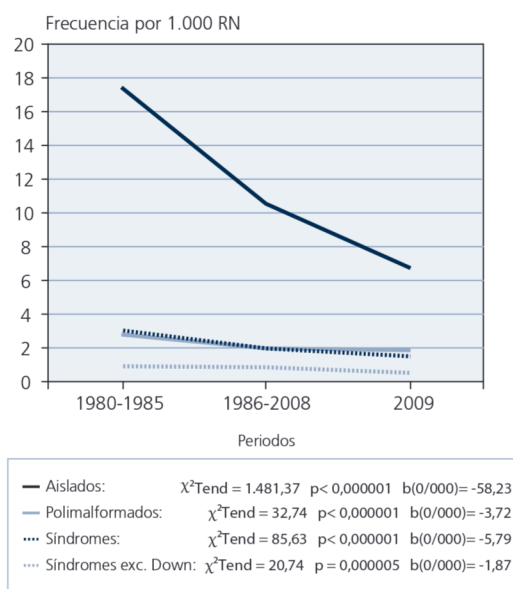
GRUPOS	PERIODO 1980-2009	
	Nº	%
Aislados	28.483	73,98
Polimalformados	5.201	13,51
Síndromes	4.819	12,52
TOTAL NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS	38.503	100.-

3. Metodología de análisis estadístico

Para determinar si las tendencias de las distintas distribuciones temporales son, o no, debidas a oscilaciones de los tamaños de las muestras, se ha llevado a cabo un *análisis de regresión lineal*, mediante el que se obtienen tres valores de la prueba de la chi-cuadrado. Uno de ellos es el que indica si existe o no tendencia (que en las gráficas aparece abreviado como $\chi^2_{TEND.}$), y tiene un grado de libertad. El segundo valor de la chi-cuadrado, tiene k-2 grados de libertad (abreviado como $\chi^2_{DESV.}$), donde "k" es el número de clases estudiadas (en este trabajo, períodos de tiempo), e indica si el ajuste de la distribución a una línea recta muestra, o no, desviaciones por las que no se puede ajustar a la linealidad. Por último, obtenemos un valor de la chi-cuadrado que tiene k-1 grados de libertad (abreviado como $\chi^2_{ENTRE.}$), donde "k" es también el número total de clases estudiadas; si es estadísticamente significativo cuando no hay una tendencia lineal, podemos considerar que las variaciones *entre* los periodos estudiados no son debidas al azar (con un error máximo del 5%).

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

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



Resultados

1. Análisis por tipo de presentación clínica

En la **Tabla 1** se distribuyen los recién nacidos con defectos congénitos en los tres grandes grupos de presentación clínica (**Cuadro 2**). Las tres proporciones son casi idénticas a las del año pasado. En la **Gráfica 1**, se muestra la distribución a lo largo de tres periodos de tiempo, de los tres grupos más el de síndromes una vez excluido el de Down, ya que al ser tan frecuente, al incluirlo, condiciona fuertemente la distribución del total de síndromes. Al igual que en años anteriores todos los grupos muestran una tendencia de disminución de las frecuencias desde el periodo base que es estadísticamente muy significativa. Este descenso se considera que se debe fundamentalmente al impacto de las IVE de ciertos fetos con defectos.

En la **Tabla 2**, se distribuyen los 17 defectos congénitos que habitualmente se vienen estudiando, por su presentación clínica en los tres grupos establecidos más uno denominado **Secundarios** (**Cuadro 2**)¹⁻⁴.

TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS, POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA (AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES). PERIODO: 1980-2009

MALFORMACIÓN	AISLADOS (a)		SECUNDARIOS		POLIMALFORMADOS		SÍNDROMES		TOTAL (b)
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Anencefalia	288	87,54	1	0,30	36	10,94	4	1,22	329
Espina bífida	507	76,47	0	0,00	123	18,55	33	4,98	663
Encefalocele	51	36,43	0	0,00	57	40,71	32	22,86	140
Hidrocefalia	167	18,47	165	18,25	360	39,82	212	23,45	904
Anoftalmía o microftalmía	47	11,22	5	1,19	230	54,89	137	32,70	419
Anotia/Microtia (c)	223	59,15	0	0,00	121	32,10	33	8,75	377
Fisura paladar	525	47,38	188	16,97	260	23,47	135	12,18	1.108
Labio Leporino ± fis.paladar	971	73,50	1	0,08	227	17,18	122	9,24	1.321
Atresia/estenosis de esófago	255	52,47	0	0,00	181	37,24	50	10,29	486
H. diafragmática	278	65,72	0	0,00	121	28,61	24	5,67	423
Atresia/estenosis de ano/recto	233	43,88	0	0,00	246	46,33	52	9,79	531
Hipospadias	3.344	88,07	0	0,00	382	10,06	71	1,87	3.797
Onfalocele	113	46,31	0	0,00	81	33,20	50	20,49	244
Gastrosquisis	112	92,56	0	0,00	9	7,44	0	0,00	121
Reducción de extremidades	736	50,14	3	0,20	476	32,43	253	17,23	1.468
Defecto de la pared corporal (d)	7	18,42	0	0,00	31	81,58	0	0,00	38
Agnesia renal bilateral	46	52,87	0	0,00	37	42,53	4	4,60	87

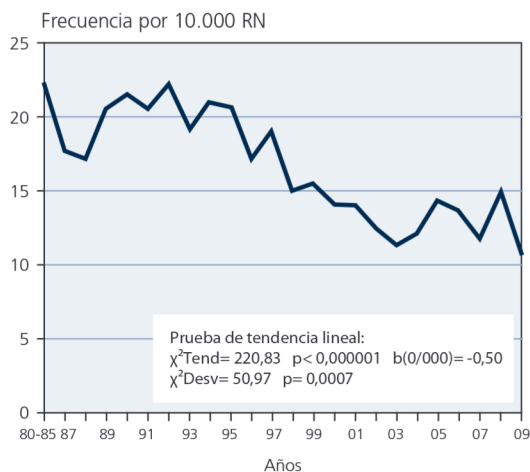
(a): Aislados: Si el defecto considerado es el único que presenta el R.N., o se acompaña de un defecto menor, o de otros secundarios a él.

(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".

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



En los niños que presentan cada uno de los 17 tipos de defectos de la **Tabla 2**, se ha analizado la proporción que tuvieron también retraso psicomotor/mental. Como era de esperar, aquellos en los que nos consta que presentaron retraso psicomotor/mental, son fundamentalmente niños con múltiples malformaciones y síndromes. Así, en el grupo de niños polimalformados, la frecuencia de retraso psicomotor/mental (que por el diseño del ECEMC, en nuestros datos es una estimación mínima), oscila entre el 6,11% para la hidrocefalia y el 0,41% para la atresia/estenosis de ano. Sin embargo, en el grupo de niños con diagnóstico de síndrome, la frecuencia es mayor, oscilando entre el 16,11% y el 1,93% también para hidrocefalia y atresia/estenosis de ano, respectivamente. Por el contrario, entre los niños con esos defectos aislados, sólo se observó en el 0,6% de las hidrocefalias. Como es lógico, estos datos tienen diversos sesgos, pero conocer esta situación, aunque sea en sus niveles mínimos, es de gran interés, sobre todo tras el diagnóstico prenatal de algunos defectos, por diversos motivos como los siguientes.

En primer lugar, porque si durante el control del embarazo se identifica alguna de estas alteraciones,

es de gran utilidad saber la frecuencia con la que se presenta aislada en el niño o asociada a otras alteraciones del desarrollo. Segundo, porque dependiendo del tipo de defecto(s) identificado(s) se puede conocer la posibilidad de que el niño tenga

también retraso psicomotor/mental. Por tanto, toda la información que contiene la **Tabla 2**, es de gran utilidad para el diagnóstico prenatal (y también neonatal); porque cuando se identifica uno de estos defectos, la información de la **Tabla 2** orienta sobre

CUADRO 3

PERIODOS MORFOGENÉTICOS Y TIPOS DE ALTERACIONES DEL DESARROLLO QUE SE PRODUCEN EN CADA UNO²⁻³

Blastogénesis: Se denomina así al periodo correspondiente a los 28 primeros días desde la formación del cigoto. Durante este periodo se produce la diferenciación de los primordios de todos los órganos del futuro niño, por lo que se considera que todo el embrión es una unidad de desarrollo morfogénico: el campo (unidad) de desarrollo primario (*Primary developmental field*)². Las alteraciones del desarrollo que se producen en este periodo, son malformaciones muy graves, frecuentemente letales, afectan a la línea media embrionaria, y suelen afectar a muchos órganos.

Organogénesis: Este periodo abarca las cuatro semanas siguientes (de la 5 a la 8, ambas inclusive). Durante este tiempo se desarrollan los primordios de los diferentes órganos. Así, al final de la 8ª semana del desarrollo termina la morfogénesis (y, por tanto, el periodo embrionario) y comienza el periodo fetal. Las malformaciones que se producen durante la organogénesis, suelen ser proporcionalmente menos graves y letales que en la blastogénesis, y con más frecuencia afectan a un solo órgano o sistema.

Fenogénesis: Corresponde al periodo fetal. Durante este largo periodo (30 semanas), se desarrolla la histogénesis, la maduración de los diferentes órganos y la adquisición de sus funciones. En términos generales, y excluyendo las alteraciones del crecimiento (tanto del feto como de diferentes órganos y tejidos), suelen ser alteraciones histológicas y funcionales.

CUADRO 4

GRUPOS DE CAUSAS CONOCIDAS

Génica: Incluye varios tipos de síndromes cuya causa es debida a alteraciones genéticas:

1. Los que se deben a mutaciones de un solo gen (autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, y ligados al cromosoma X)
2. Los que se consideran genéticos pero no se ha definido el modelo de herencia
3. Los debidos a alteraciones mayores del genoma, que no son visibles en estudios citogenéticos de alta resolución y requieren técnicas moleculares (secuencias repetitivas de ADN, de genes contiguos-microdelección, alteración del *imprinting*, y disomía uniparental)

Cromosómica: Incluye todos los síndromes producidos por cualquier tipo de alteración de los cromosomas, sea en el número o en su estructura, siempre que se puedan detectar por técnicas citogenéticas.

Ambiental (Embriofetopatías): Incluye los defectos congénitos producidos por factores ambientales que llegan al embrión y feto a través de la madre, y alteran su desarrollo. Se les ha llamado también "síndromes ambientales", pero en este contexto la palabra "síndrome" no es correcta (ver Cuadro 2).

Multifactorial: Generalmente se refiere a malformaciones, o defectos, de presentación aislada (espina bífida, luxación de cadera, cardiopatía congénita...), que se producen por interacción entre una serie de genes y diversos factores ambientales.

Causa desconocida: En la actualidad, hasta un 55-60% de los recién nacidos con defectos congénitos no se pueden encuadrar en alguno de los apartados anteriores, por lo que se consideran de causa desconocida. Sin embargo, dentro de este grupo de niños se pueden distinguir tres subgrupos:

1. Niños con defectos congénitos que muestran tanta semejanza en sus manifestaciones clínicas, que permite su reconocimiento dentro del grupo, por lo que se les ha considerado como síndromes clínicos, aunque se desconoce su causa.
2. Niños con defectos congénitos que son diferentes entre ellos, y en los que no se ha reconocido la causa o un tipo de manifestación clínica homogénea.
3. Niños con defectos congénitos aislados, cuya causa se desconoce.

No obstante, es seguro que todos los niños incluidos en este apartado, se han producido por alguna de las causas expuestas en este Cuadro, aunque no se haya podido identificar, posiblemente porque aún no se dispone de las técnicas necesarias. De ahí la importancia de la investigación sobre estos grupos.

TABLA 3

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

CAUSAS	PERIODO 1980-2009	
	Nº	%
GENÉTICA		
Autosómica dominante	2.057	5,34
Autosómica recesiva	687	1,78
Gen contiguo-microdelección	98	0,25
Sínd. Secuencias repetitivas de ADN	19	0,05
Otras etiologías génicas	1.632	4,24
Cromosómica	3.385	8,79
Total de causa genética	7.878	20,46
AMBIENTAL		
Alcohol	45	0,12
Diabetes	66*	0,17
Infecciones	34	0,09
Medicamentos	68*	0,18
Otros factores ambientales	300	0,78
Total de causa ambiental	512*	1,33
MULTIFACTORIAL	7.853	20,40
CAUSA DESCONOCIDA	22.260	57,81
GRAN TOTAL	38.503	100.-

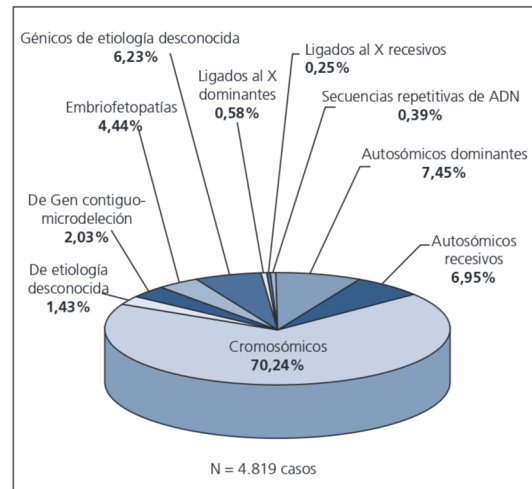
(*): Un Recién Nacido tiene Embriofetopatía por diabetes materna y por exposición prenatal a Carbamazepina.

la necesidad de realizar un examen más detallado y especialmente dirigido. Pero también, porque permite evaluar la probabilidad de que se asocie con afectaciones neurológicas. Aspectos que son esenciales para ofrecer una mejor información a la pareja sobre la alteración detectada y sus potenciales implicaciones; no es lo mismo identificar un defecto como la anoftalmia/microftalmia cuya presentación aislada es sólo del 11,22%, que identificar una gastrosquisis cuya manifestación aislada es del 92,56%.

2. Evolución secular por tipo de presentación clínica

En la **Gráfica 2** se muestra la distribución secular del conjunto de defectos y malformaciones congénitas que se producen durante el periodo de formación de los primordios de todos los órganos (**Cuadro 3**), que corresponde a las cuatro primeras semanas del embarazo desde la fecundación (o seis semanas contando desde el primer día de la última regla). A las

GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS DIAGNOSTICADOS CON SÍNDROMES SEGÚN SU ETIOLOGÍA (N=4.819 CASOS)

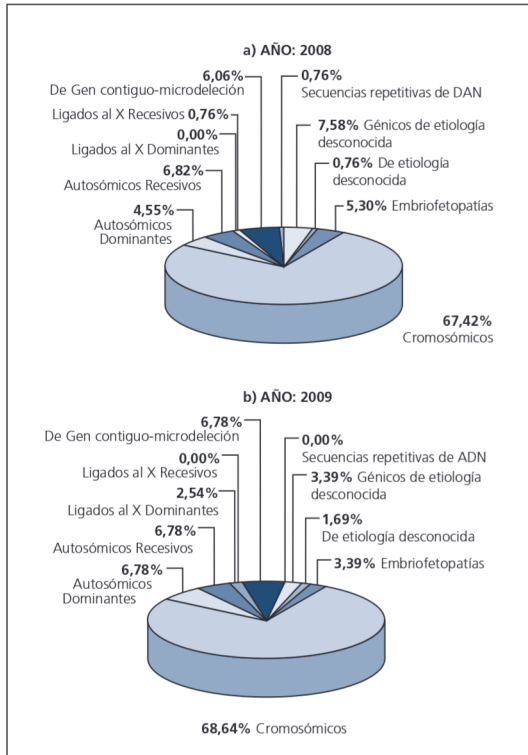


alteraciones de este periodo se las llama *blastogénicas*, que son las más graves y las que mejor se detectan en el diagnóstico prenatal. Como se puede observar en la **Gráfica 2**, no sólo se ha producido un importante descenso en el año 2009 en relación con el año anterior, sino que han venido disminuyendo progresivamente a lo largo del periodo estudiado.

3. Análisis etiológico

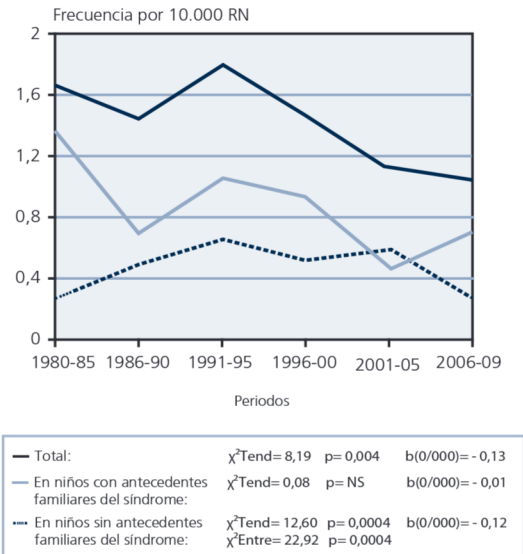
Los resultados del análisis etiológico de los recién nacidos con defectos congénitos del ECEMC en el periodo que se está estudiando presentan pocas variaciones con respecto a los obtenidos en los últimos años. Así, en la **Tabla 3** y **Gráfica 3**, se muestra la distribución de los 38.503 recién nacidos con defectos congénitos, según las diferentes categorías de causas (**Cuadro 4**), junto con el grupo considerado de causa desconocida. Los resultados son prácticamente idénticos a los mostrados en el Boletín del año pasado, que incluía los datos hasta el año 2008⁵. Esta similitud se entiende porque los síndromes con malformaciones que se identifican al nacimiento, excluyendo las producidas por alteraciones numéricas de los cromosomas, tienen frecuencias muy bajas (menores de 0,3 por 10.000), y no todos son fáciles de detectar por diagnóstico prenatal, salvo algunas alteraciones

GRÁFICA 4
DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS
DIAGNOSTICADOS CON SÍNDROMES
SEGÚN SU ETIOLOGÍA (%)

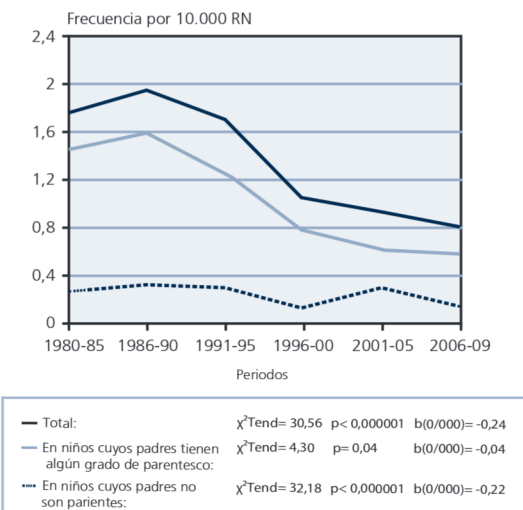


cromosómicas. Sin embargo, en los últimos tiempos, la tecnología molecular está permitiendo detectar alteraciones génicas y de pérdidas y ganancias de ADN, cada vez más pequeñas. No obstante, sus frecuencias individuales son tan bajas, que al incluirlas en las proporciones totales no se producen variaciones perceptibles. Por ello, hemos realizado la distribución por causas en forma individual para los niños nacidos en los años 2008 y 2009 (Gráfica 4a y b, respectivamente). En esta comparación se observa que entre el total de niños con defectos congénitos del año 2009, se ha producido un leve incremento en el porcentaje de los de causa cromosómica (han pasado de ser el 67,42% en el 2008, al 68,64% en el 2009), posiblemente debido a la detección de alteraciones estructurales pequeñas. De hecho, también se aprecian incrementos en los porcentajes de casos con: síndromes de gen contiguo-microdelección (de 6,06% a 6,78%) y genes ligados al X dominantes (del 0,00% al 2,54%), y los debidos a genes autosómicos dominantes (de 4,55% a 6,78%). Además, disminuye el porcentaje de

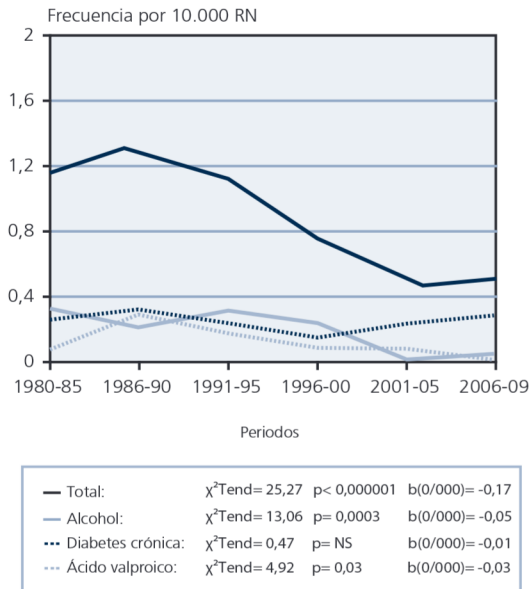
GRÁFICA 5
DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL
DE LOS SÍNDROMES AUTOSÓMICOS
DOMINANTES EN EL ECEMC



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

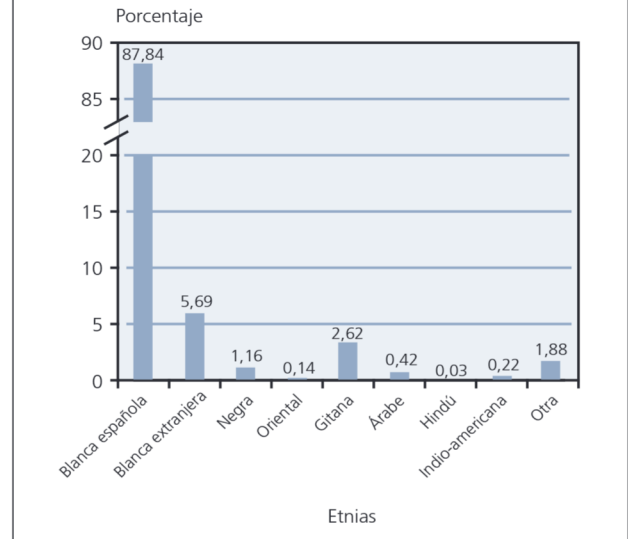


GRÁFICA 7
DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL DE LAS EMBRIOFETOPATIAS MÁS FRECUENTES EN EL ECEMC



los génicos de etiología desconocida (7,58% a 3,39%). Es importante comentar que, para aquellas etiologías en las que se ha producido un descenso en el año 2009 (ligados al X recesivos, embriofetopatías) y en relación con el incremento de los de causa desconocida, en algunos casos se está pendiente de resultados

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



sobre estudios moleculares, y de otras informaciones necesarias para la identificación causal. Por tanto, si el año próximo efectuamos de nuevo la distribución de los datos del año 2009 posiblemente ésta sea diferente a la observada en la actualidad.

En las **Gráficas 5 a 7**, se representan las tendencias a lo largo del tiempo (en grupos de años) de los síndromes debidos a genes autosómicos dominantes, recesivos y las embriofetopatías, respectivamente.

CUADRO 5 CONCEPTOS DE HETEROGENEIDAD GENÉTICA Y CLÍNICA

Heterogeneidad genética: Cuando un mismo síndrome clínico se produce por diferentes alteraciones génicas. Sin embargo, se pueden diferenciar dos grupos:

1. Aquellos síndromes en los que siendo clínicamente idénticos el modelo de herencia puede ser diferente (por ejemplo, dominante en unos y recesivo en otros, como ocurre en mutaciones del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), que da lugar a síndromes de acrocefalia-sindactilia, con distintos modelos de herencia). Por tanto, en estos casos, sólo con el diagnóstico clínico puede no ser posible conocer el problema genético, ni su riesgo de transmisión.
2. Aquellos en los que las distintas mutaciones (incluso estando en genes diferentes y localizados en distintos cromosomas), producen un síndrome clínico idéntico y con el mismo modelo de herencia. Un ejemplo es el síndrome de Aicardi-Goutieres, que está producido por cinco genes diferentes, pero para los que se ha podido demostrar que participan en mecanismos patogénicos similares, cuando no los mismos.

Heterogeneidad Clínica: Cuando una misma alteración genética da lugar a síndromes clínicamente distintos (aunque con diferente grado, pudiendo ser muy diferentes o tener menos diferencias). En la actualidad, son varios los síndromes que cumplen esas condiciones. Por ejemplo, mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), dan lugar a distintos tipos de displasias óseas, como acondroplasia, displasia tanatofórica tipo I y II, hipocondroplasia, y SADDAN (**S**evera **A**condroplasia con retraso del **D**esarrollo y **A**cantosis **N**igricans).

CUADRO 6

RAZONES POR LAS QUE USAMOS EL TÉRMINO “GRUPO ÉTNICO” EN LUGAR DE “RAZA”

La palabra **raza** se utilizaba en Zoología para referirse a los grupos en los que se subdividen las especies (subespecies). En los seres humanos se empleó para diferenciar caracteres biológicos visibles, como color de la piel y variaciones morfométricas e, incluso, la propia identidad, aunque luego se fue ampliando para tratar de incluir también los genes.

Aunque, a lo largo del tiempo, ha habido grandes discusiones entre antropólogos, biólogos, genetistas, evolucionistas, psicólogos, zoólogos, y otros muchos científicos e intelectuales, no se ha llegado a alcanzar una definición conceptual. Y mucho menos tras la “conceptualización” (perversa) de la palabra raza que quedó patente en los años 40 del siglo pasado y después de la Segunda Guerra Mundial.

Es más, ni tras la secuenciación del genoma humano se ha llegado a un acuerdo entre los genetistas moleculares que han discutido este aspecto.

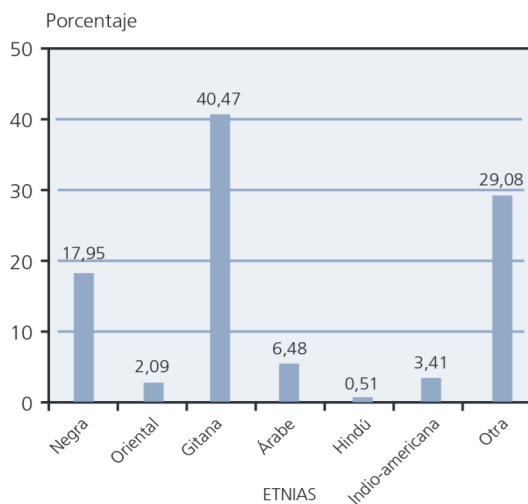
Por todo esto, hemos preferido utilizar el término “**grupo étnico**”, no porque consideremos que sea el más adecuado (también existe controversia en su significado, que para algunos sólo hace referencia a los aspectos culturales), sino porque creemos que puede tener menos connotaciones peyorativas.

Como se observa en estas tres gráficas, se sigue manteniendo la tendencia de descenso de la frecuencia de estos síndromes entre los recién nacidos, que ya es estadísticamente significativa en los tres grupos de síndromes. Ello es reflejo del incremento de resolución diagnóstica y su utilización en diagnóstico prenatal junto con la generalización del mismo, y la interrupción voluntaria de una cierta proporción de embarazos afectados (IVEs).

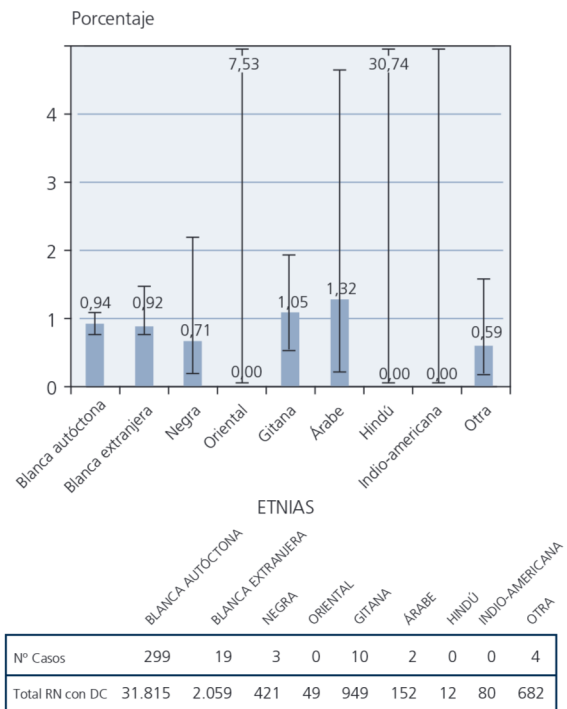
Como viene siendo habitual en esta sección, en las **Tablas 4 a 10** se muestra el número de casos de niños en los que se pudo establecer el diagnóstico de

diversos síndromes, agrupados por los distintos tipos etiológicos, y en orden decreciente de su frecuencia en el ECEMC. Todas estas tablas siguen un mismo formato que incluye el nombre del síndrome, su localización génica si se conoce (información obtenida

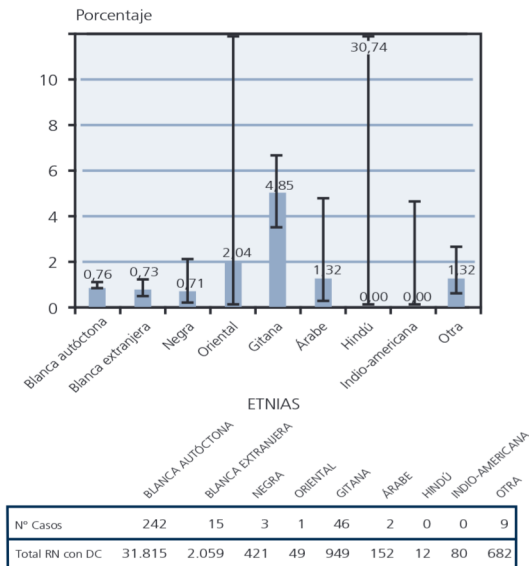
GRÁFICA 9
DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR GRUPO ÉTNICO (EXCLUYENDO BLANCO)



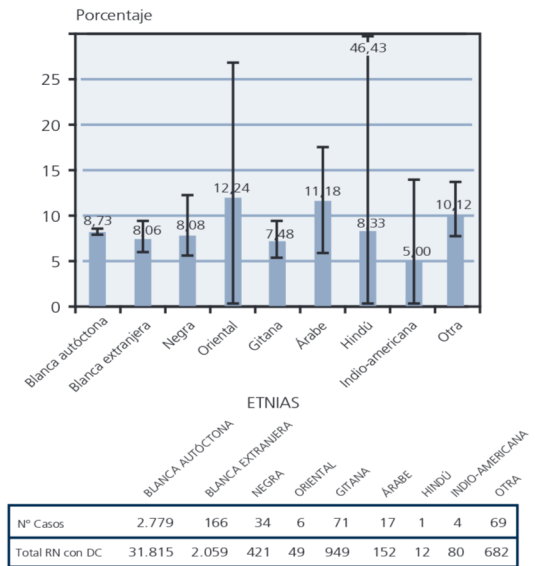
GRÁFICA 10
PORCENTAJE DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES EN LOS DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS



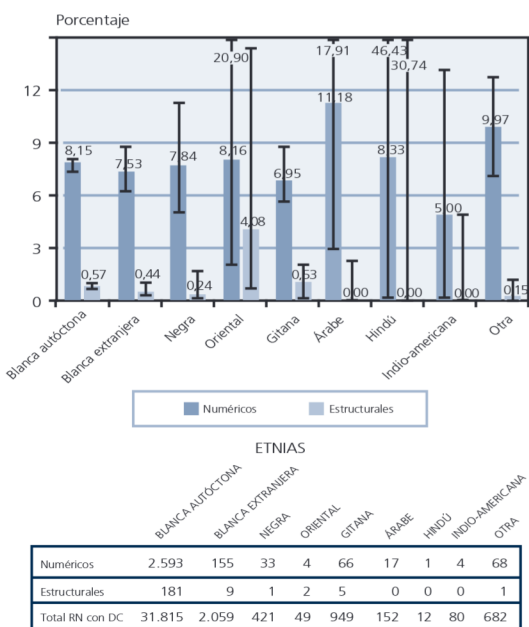
GRÁFICA 11
PORCENTAJE DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS



GRÁFICA 12
PORCENTAJE DE SÍNDROMES CROMOSÓMICOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS



GRÁFICA 13
PORCENTAJE DE SÍNDROMES CROMOSÓMICOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS



de la base de datos "On-line Mendelian Inheritance in Man", en Julio de 2010)⁶, seguida por el número de casos registrados y su frecuencia por cada 10.000 nacimientos de nuestra población.

En las **Tablas 4 y 5** se incluyen los síndromes autosómicos dominantes (Tabla 4), y autosómicos recesivos (Tabla 5); en la **Tabla 6**, los síndromes que hemos denominado como de otras etiologías génicas, que engloba los de herencia ligada al cromosoma X, los de secuencias repetitivas de ADN, y los de causa génica de tipo no bien determinado. La **Tabla 7**, contiene los casos en los que se ha podido realizar un diagnóstico de síndromes de microdelección, *imprinting* o disomía uniparental. El año pasado esta tabla incluía 97 casos (0,394 por 10.000 nacimientos) y este año se han añadido 8 casos más (105 casos), lo que supone una frecuencia de 0,41 por 10.000. Este incremento está relacionado con la disponibilidad y posibilidades de aplicación de las técnicas moleculares.

La **Tabla 8**, muestra síndromes clínicos bien definidos, pero cuya etiología no se conoce. Son, por tanto, de causa desconocida, pero se diferencian del resto de niños en los que no se conocen las causas, en que constituyen entidades clínicamente reconocibles. Por último, en la **Tabla 9** se muestran las embriofetopatías. Es de destacar que, durante el año 2009, se han

TABLA 4

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2009)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Acondroplasia	4p16.3	56	0,219
Síndrome de Crouzon	10q26	24	0,094
Síndrome de Apert	10q26	20	0,078
Síndrome de Treacher-Collins.....	5q32-q33.1	18	0,070
Síndrome de Adams-Oliver	--	14	0,055
Disostosis cleido-craneal.....	6p21	11	0,043
Displasia tanatofórica tipo I sin estudio molecular	4p16.3	10	0,039
Síndrome de Townes-Bröcks	16q12.1	10	0,039
Enanismo campomélico	17q24.3-q25.1	9	0,035
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville)	9q34; 16p13.3	9	0,035
Síndrome de Waardenburg tipo no determinado	I:2q35; IIA:3p14.1-p12.3; IIB:1p21-p13.3; IIC:8p23; IID:8q11; IIE:22q13; IIL:2q35; IIV:20q13.2-q13.2; IVC:22q13	9	0,035
Displasia tanatofórica de tipo no determinado	4p16.3	8	0,031
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante).....	7q22.1; 17q21.31-q22	7	0,027
Síndrome de Pfeiffer sin estudio molecular.....	8p11.2-p11.1; 10q26	7	0,027
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A (Síndrome de Gordon-camptodactilia, paladar hendido y pie zambo)...	--	5	0,020
Braquidactilia tipo C.....	20q11.2	5	0,020
Síndrome de Beals	5q23-q31	5	0,020
Síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicantus.....	T-1:3q23	5	0,020
Síndrome de Greig.....	7p13	5	0,020
Síndrome de Holt-Oram	12q24.1	5	0,020
Síndrome de Noonan.....	1:12q24.1; 3:12p12.1; 4:2p22-p21; 5:3p25; 6:1p13.2	5	0,020
Displasia tanatofórica tipo II sin estudio molecular.....	4p16.3	4	0,016
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado.	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,016
Síndrome de Marfan (aracnodactilia).....	15q21.1	4	0,016
Síndrome de Saethre-Chotzen	7p21; 10q26	4	0,016
Acondrogénesis tipo II.....	12q13.11-q13.2	3	0,012
Braquidactilia tipo B.....	1:9q22; 2:17q22	3	0,012
Displasia espóndilo-epifisaria dominante	12q13.11-q13.2	3	0,012
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen.....	17q11.2	3	0,012
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II A	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,012
Poliquistosis renal del adulto	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	3	0,012
Síndrome de Freeman-Sheldon (Artrogriposis distal DA2A)	17p13.1	3	0,012
Síndrome de Hay-Wells.....	3q27	3	0,012
Síndrome de Kingston.....	--	3	0,012
Síndrome de Stickler tipo no determinado.....	T-I:12q13.11-q13.2; T-II:1p21; T-III:6p21.3	3	0,012
Síndrome de Van Der Woude.....	I:1q32-q41; II:1p34	3	0,012
Braquidactilia tipo A-1	2q33-q35; 5p13.3-p13.2	2	0,008
Disostosis espóndilo-costal.....	8q22.1	2	0,008
Epidermolisis bullosa simple	T-1:8q24; T-2:12q13; 17q12-q21; 17q11-qter	2	0,008
Síndrome de microftalmia-catarata	T-1:16p13.3; T-2:14q23; T-3:-; T-4:22q11.2-q13.1	2	0,008
Síndrome de Noonan con mutación en gen PTPN11.....	12p24.1	2	0,008
Síndrome de Waardenburg tipo I.....	2q35	2	0,008
Síndrome MMT (Feingold) (microcefalia, fístula traqueoesofágica y alteraciones de manos)	2p24.1	2	0,008
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo no determinado.	--	1	0,004
Adisplasia urogenital.....	10q11.2; 22q13.31	1	0,004
Albinoidismo.....	--	1	0,004
Atelosteogénesis tipo I.....	I:3p14.3	1	0,004
Branquio-oto displasia.....	2:1q31; 3:14q23	1	0,004
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	20q13.11	1	0,004
Discondrosteosis de Leri-Weill	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	1	0,004
Displasia de Kniest	12q13.11-q13.2	1	0,004

(Sigue)

TABLA 4 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2009)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Displasia tanatofórica tipo I con mutación K650E (correspondiente a displasia tanatofórica tipo II).....	4p16.3	1	0,004
Displasia tanatofórica tipo I con mutación R248C	4p16.3	1	0,004
Enfermedad de Rendu-Osler tipo 2	12q11-q14	1	0,004
Epidermolisis bullosa autosómica dominante de tipo no determinado	--	1	0,004
Epidermolisis bullosa simple tipo II (Koebner).....	12q13; 17q12-q21	1	0,004
Eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa	12q13; 17q21-q22	1	0,004
Ictiosis vulgar o simple	1q21	1	0,004
Linfedema hereditario tipo IA (Enfermedad de Milroy).....	5q35.3	1	0,004
Pseudoartrosis de clavícula	--	1	0,004
Síndrome branquio-óculo-facial	6p24	1	0,004
Síndrome branquio-oto-renal	1:8q13.3; 2:19q13.3	1	0,004
Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC).....	7q34; 12p12.1; 15q21; 19p13.3	1	0,004
Síndrome de Aase.....	19q13.2	1	0,004
Síndrome de afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcef., inteligencia en el límite (descrito por Martínez-Frías) ..	--	1	0,004
Síndrome de aniridia.....	11p13	1	0,004
Síndrome de aniridia-plus.....	--	1	0,004
Síndrome de Apert con mutación en gen FGFR2	10q26	1	0,004
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	--	1	0,004
Síndrome de ectrodactilia + alteraciones ectodérmicas, de tipo no determinado, autosómico dominante.....	--	1	0,004
Síndrome de ectrodactilia-aplasia de peroné/cúbito	--	1	0,004
Síndrome de EEC tipo 3 con mutación en gen TP63.....	3q27	1	0,004
Síndrome de exostosis múltiples tipo no determinado	T-I:8q24.11-q24.13; T-II:11p12-p11; T-III*:19p	1	0,004
Síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar.....	T-I:3q13.3-q21; T-II:19p13.3; T-III:19q13	1	0,004
Síndrome de Klein-Waardenburg	2q35	1	0,004
Síndrome de Laurin-Sandrow	14q13	1	0,004
Síndrome de mano-pie-genital	7p15-p14.2	1	0,004
Síndrome de Muenke.....	4p16.3	1	0,004
Síndrome de paquioniquia	T-1,T-2:12q13; 17q12.q21	1	0,004
Síndrome de Proteus.....	10q23.31	1	0,004
Síndrome de pterigium poplíteo.....	1q32-q41	1	0,004
Síndrome de Sorsby	22q12.1-q13.2	1	0,004
Síndrome descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia)...	1:1q42.2-q43; 2:6q14.1; 3:17p13.3-p13.1	1	0,004
Síndrome EEC tipo no determinado	T-1:7q11.2-q21.3; T-3*:3q27	1	0,004
Triada de Currarino.....	7q36	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES		352	1,375

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

diagnosticado 5 casos producidos por diabetes crónica materna, un caso por ingestión materna del alcohol, uno por exposición prenatal a ácido valproico, otro por tratamiento materno combinado de antiepilépticos más benzodiacepinas, y un caso más por tratamiento materno con carbimazol. Algunos de estos casos podrían haberse prevenido, como los causados por el alcohol, así como el expuesto a carbimazol, si en

su lugar se hubiera utilizado propiltiouracilo durante el embarazo, y los debidos a la sífilis, toxoplasma, hipertermia, mediante una buena información sobre las medidas preventivas y un tratamiento precoz.

La **Tabla 10**, agrupa los síndromes por su nombre genérico. Esto es útil porque hay síndromes que clínicamente son iguales o muy parecidos en todos los niños afectados pero tienen una etiología genética

TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2009)

	<i>Localización cromosómica del gen (OMIM)</i>	<i>Nº</i>	<i>Por 10.000</i>
Síndrome adrenogenital	6p21.3	43	0,168
Poliquistosis renal infantil	6p21.1-p12	29	0,113
Síndrome de Meckel-Gruber	T-1:17q23; T-2*:11q13; T-3*:8q21.13-q22.1; T-4:12q21.3; T-5:16q12.2; T-6:4p15.3	17	0,066
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	11q12-q13	13	0,051
Síndrome de cerebro-hepato-renal (Zellweger)	1q22; 1p36.2; 1p36.32; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22; 12p13.3; 22q11.21	9	0,035
Síndrome de Ellis Van Creveld	4p16	9	0,035
Síndrome de Jeune	15q13	9	0,035
Síndrome de Walker-Warburg	9q31; 9q34.1; 19q13.3; 14q24.3; 22q12.3-q13.1	9	0,035
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR	14q11.2	8	0,031
Síndrome de Fraser (Criptoftalmos)	4q21; 13q13.3	8	0,031
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.2-q12;16q24.3; T-III:9p23; T-IV:5p13.3	7	0,027
Fibrosis quística (mucoviscidosis).....	7q31.2; 19q13.1	7	0,027
Disostosis espándilo-torácica (Jarcho Levin).....	T1:19q13	6	0,023
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva	4p16.2; 11p11.2-p11.1	6	0,023
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR)	1q21.1	6	0,023
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado	--	5	0,020
Síndrome de Casamassima	--	5	0,020
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr).....	--	5	0,020
Condrodisplasia punctata rizomélica recesiva.....	T-1:6q22-q24; T-2:1q42; T-3*:2q31	4	0,016
Displasia mesomélica tipo Langer	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	4	0,016
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado	1:3p21.3;11q22-q23; 2:--	4	0,016
Hipoplasia pontocerebelosa tipo I.....	14q32	4	0,016
Síndrome de Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica)	2q31.1; 17q11-qter	4	0,016
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo no determinado	--	4	0,016
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo	5q12.2-q13.3	4	0,016
Enanismo diastrófico	5q32-q33.1	3	0,012
Epidermolisis bullosa tipo II (de la unión), subtipo no determinado	18q11.2;17q11-qter;1q32;1q25-q31;10q24.3;2q31.1	3	0,012
Gangliosidosis GM1.....	I,II,III:3p21.33	3	0,012
Hipofosfatasa	1p36.1-p34	3	0,012
Ictiosis eritrodérmica no bullosa autosómica recesiva..	I:14q11.2; 17p13.1	3	0,012
Ictiosis recesiva de tipo no determinado.....	I:14q11.2; II:2q34; III:19p13.12; IV:14q11.2,17p13.1; V:17p13.2-p13.1	3	0,012
Síndrome CDG (Defecto congénito de glicosilación) tipo no determinado.....	1A:16p13.3-p13.2; 1B:15q22-qter; 1C:1p22.3; 1D:3q27; 1E:20q13.13; 1F:17p13.1-p12; 1G:22q13.33; 1H:11pter-p15.5; 1I:9q22; 1J:11q23.3; 1K:16p13.3; 1L:11q23; 1M:9q34.11; 1N:15q15.1,3p21.1; 2A:14q21; 2B:2p13-p12; 2C:11p11.2; 2D:9p13; 2E:16p; 2F:6q15; 2G:17q25.1; 2H:16q22.1	3	0,012
Síndrome de Peters-Plus.....	13q12.3	3	0,012
Acidemia metilmalónica.....	6p21	2	0,008
Anemia de Fanconi tipo no determinado.....	T-A:16q24.3; T-B:Xp22.31; T-C:9q22.3; T-D1:13q12.3; T-D2:3p25.3; T-E*:6p22-p21; T-F*:11p15; T-G*:9p13; T-I:15q25-q26; T-J:17q22; T-L:2p16.1; T-M:14q21.3; T-N:16p12; T-O:17q21-q24	2	0,008

(Sigue)

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2009)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Disostosis espondilocostal recesiva de tipo no determinado.....	I:19q13; II:15q26.1; III:7p22	2	0,008
Hiperglicinemia no cetónica.....	16q24; 9p22; 3p21.2-p21.1	2	0,008
Leprechaunismo.....	19p13.2	2	0,008
Miopatía nemalínica autosómica recesiva.....	2q22	2	0,008
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva.....	1q42.1	2	0,008
Mucopolisacaridosis tipo IH (Hurler).....	4p16.3	2	0,008
Osteogénesis imperfecta tipo II B autosómica Recesiva.....	3p22	2	0,008
Síndrome acrocallosal.....	7p13	2	0,008
Síndrome C (trigonocefalia de Opitz).....	3q13.13	2	0,008
Síndrome de Bowen-Conradi.....	12p13.3	2	0,008
Síndrome de costilla corta-polidactilia descrito por Martínez-Frías ...	—	2	0,008
Síndrome de Fanconi (Pancitopenia).....	16q24.3	2	0,008
Síndrome de Kartagener.....	9p21-p13	2	0,008
Síndrome de Martínez-Frías (fístula traqueoesofágica, anomalías ... gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino)	—	2	0,008
Síndrome de Neu-Laxova.....	—	2	0,008
Síndrome de persist. deriv. müllerianos, linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anom. renales y craneofaciales ...	—	2	0,008
Síndrome de Robinow autosómico recesivo.....	9q22	2	0,008
Síndrome de Saldino-Noonan.....	—	2	0,008
Síndrome descrito por Cumming.....	—	2	0,008
Acidemia propiónica.....	3q21-q2; 13q32	1	0,004
Acidosis láctica.....	2p11.2	1	0,004
Acondrogénesis tipo I-A.....	14q31-q32	1	0,004
Defecto congénito de glicosilación tipo Ij.....	11q23.3	1	0,004
Dermopatía restrictiva de tipo no determinado Autosómica Recesiva	—	1	0,004
Displasia cifomélica.....	—	1	0,004
Displasia ectodérmica recesiva de tipo no determinado.....	—	1	0,004
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama.....	9q31	1	0,004
Enfermedad de Gaucher (Glicoesfingolipidosis).....	I,II,III:1q21	1	0,004
Enfermedad de Niemann-Pick.....	A,B:11p15.4-p15.1; C1:18q11-q12; C2:14q24.3	1	0,004
Epidermolisis bullosa distrófica tipo Hallopeau-Siemens.....	3p21.3; 11q22-q23	1	0,004
Epilepsia dependiente de piridoxina.....	5q31	1	0,004
Fibrocondrogénesis.....	—	1	0,004
Glicogenosis tipo II (Enfermedad de Pompe).....	17q25.2-q25.3	1	0,004
Hipoplasia pulmonar primaria autosómica recesiva.....	—	1	0,004
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe).....	—	1	0,004
Ictiosis tipo feto arlequin.....	2q34	1	0,004
Miopatía centrotubular.....	—	1	0,004
Mucopolisacaridosis tipo II (Enfermedad de Leroy).....	12q23.3	1	0,004
Síndrome COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético).....	I:10q11; *II:19q13.2-q13.3; *IV:19q13.2-q13.3	1	0,004
Síndrome de «cartilage-hair hypoplasia» (McKusick).....	9p21-p12	1	0,004
Síndrome de Aicardi-Goutieres 4.....	19p13.13	1	0,004
Síndrome de atresia intestinal tipo Apple-Peel, anomalías oculares y microcefalia.....	—	1	0,004
Síndrome de Bartsocas-Papas (Pterigium poplíteo recesivo letal).....	—	1	0,004
Síndrome de Carpenter.....	6p11	1	0,004
Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen / Smith-McCort.....	18q12-q21.1	1	0,004
Síndrome de esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos.....	—	1	0,004
Síndrome de Fryns.....	—	1	0,004
Síndrome de Johanson-Blizzard.....	15q15-q21.1	1	0,004
Síndrome de Joubert-Boltshauser.....	I:9q34.3; II:11p12-q13.3; III:6q23.3; IV:2q13; V:12q21.32; VI:8q21.13-q22.1; VII:16q12.2; VIII:3q11.2; IX:4p15.3	1	0,004

(Sigue)

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2009)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Síndrome de Kaufman-McKusick - Hidrometrocolpos - polidactilia	20p12	1	0,004
Síndrome de Larsen (autosómico recesivo).....	—	1	0,004
Síndrome de Mulibrey	17q22-q23	1	0,004
Síndrome de Netherton	5q32	1	0,004
Síndrome de Oberklaid-Danks.....	3q13.13	1	0,004
Síndrome de Ritscher-Schinzel.....	—	1	0,004
Síndrome de Rogers (atresia de esófago+anoftalmía).....	3q26.3-q27	1	0,004
Síndrome de Schwartz-Jampel	1p36.1	1	0,004
Síndrome de Shwachman	7q11	1	0,004
Síndrome hidroletalus.....	11q24.2	1	0,004
Síndrome micro	2q21.3	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS		336	1,312

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

heterogénea, o viceversa (**Cuadro 5**). Además, porque en las tablas anteriores cada tipo de síndrome se ha incluido según su modo de herencia y, por tanto, en diferentes tablas. Sin embargo, puede interesar conocer la frecuencia global de los síndromes de cada grupo porque, aunque sean distintos causalmente, éstos tienen los mismos, o muy parecidos problemas clínicos, incluyendo una importante discapacidad y, en algunos, dependencia de por vida. Por ello, puesto que los recursos para atender sus necesidades van a ser los mismos, es importante conocer el tamaño de cada grupo. En la **Tabla 10** se observa que la mayoría de los grupos (sobre todo los más frecuentes), mantienen el orden de frecuencia observado en el Boletín anterior⁵, pero la identificación de alguno más en los distintos grupos, induce algunos pequeños cambios en el orden de la lista.

4. Análisis por sistemas afectados

En la **Tabla 11**, se muestran el total de niños con defectos congénitos del ECEMC distribuidos por área o sistema orgánico afectados, y por tres periodos de tiempo. Los distintos sistemas/áreas han sido ordenados por frecuencia decreciente según los datos registrados en el periodo basal (1980-1985) de la frecuencia en nuestro país. De esta forma se pueden determinar cuáles son los sistemas más afectados y, en su caso, el efecto del diagnóstico prenatal seguido de una IVE en cada uno. Según se observa en la tabla sólo en el

sistema músculo-esquelético, y en el sistema nervioso se aprecia una tendencia porcentual descendente a lo largo del tiempo, aunque en el sistema nervioso es más clara entre los valores de los dos últimos periodos de tiempo. Por otro lado, ya se mide un incremento progresivo (en porcentaje) en el sistema reproductor, circulatorio, excretor y metabolismo y endocrino; mientras que en el respiratorio es menos marcada. Estas variaciones entre sistemas tienen diferentes causas, como por ejemplo:

a) Que a lo largo del tiempo, han evolucionado las posibilidades de su diagnóstico al nacimiento. Esto supone un incremento de identificación y, por tanto, un aumento de la frecuencia de su registro (como las cardiopatías).

b) Que en el ECEMC, han ido aumentando las posibilidades diagnósticas y el seguimiento de algunos casos. Esto implica registrar ciertas alteraciones que no son detectables durante los tres primeros días de vida (como las respiratorias, las del metabolismo y del excretor).

c) Que desde el inicio del ECEMC, se han ido generalizando las posibilidades diagnósticas a todas las comunidades autónomas, y por tanto el incremento progresivo de su detección.

d) Que al aumentar, y generalizarse las técnicas de detección prenatal, hay un mayor efecto de las IVEs. Esto está produciendo que disminuya la frecuencia al nacimiento. Por tanto, en aquellos defectos que mostraban incremento en su diagnóstico al nacimiento,

TABLA 6

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2009)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Condrodisplasia de tipo no determinado	—	80	0,312
Síndrome de Brachmann-De Lange	I:5p13.1; II:Xp11.22-p11.21; III:10q25	21	0,082
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2-q13.3	19	0,074
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado)	7q22.1; 17q21.31-q22; 3p22	19	0,074
Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber	8q22.3	19	0,074
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con modo de herencia no determinado	—	16	0,062
Incontinencia pigmentaria	Xq28	12	0,047
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,047
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado	—	10	0,039
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado	1p34; 3p22; 3p24.1-p22; 7q22.1; 17q21.31-q22	10	0,039
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado	—	9	0,035
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado)	—	9	0,035
Albinismo tipo no determinado	—	7	0,027
Síndrome de Cayler con región 22q11.2 no estudiada	—	7	0,027
Artrogriposis múltiple distal	I:9p13.2-p13.1; II:9p13.2-p13.1,11p15.5,17p13.1	5	0,020
Síndrome de Larsen (modo de herencia no determinado)	2:3p14.3	5	0,020
Síndrome de Opitz-GBBB	22q11.2; Xp22	5	0,020
Condrodistrofia punteada 2 ligada a X dominante (S. de Conradi-Hünemann)	Xp11.23-p11.22	4	0,016
Displasia ectodérmica tipo no determinado	—	4	0,016
Distrofia muscular de tipo no determinado	—	4	0,016
Síndrome de Aicardi	Xp22	4	0,016
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	—	4	0,016
Condrodisplasia punctata tipo no determinado	—	3	0,012
Displasia espínulo-epifisaria de tipo no determinado	—	3	0,012
Síndrome de Goltz	Xp11.23	3	0,012
Síndrome miopático no definido	—	3	0,012
Síndrome oro-facio-digital I	Xp22.3-p22.2	3	0,012
Asociación Phaces (Síndrome de Pascual-Castroviejo)	—	2	0,008
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	—	2	0,008
Disostosis acrofacial tipo no determinado	—	2	0,008
Displasia ectodérmica hipohidróica ligada a X recesiva	Xq12-q13.1	2	0,008
Displasia espínulo-epi-metafisaria de tipo no determinado	—	2	0,008
Enanismo mesomélico de tipo no determinado	—	2	0,008
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia no determinado)	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,008
Síndrome de Kabuki «Make-up»	—	2	0,008
Síndrome de Nager	9q32	2	0,008
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	T-1:Xq26; T-2:Xp22; Xp22.3-p22.2	2	0,008
Síndrome óculo-cerebro-renal (Lowe)	Xq26.1	2	0,008
Síndrome pterigium múltiple letal	2q33-q34,2q24-q32	2	0,008
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo	—	1	0,004
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	Xp22.3	1	0,004
Defecto en la cadena respiratoria mitocondrial	—	1	0,004
Déficit de proteína C	2q13-q14	1	0,004
Disostosis frontonasal acromélica	—	1	0,004
Displasia craneotelenfálica	—	1	0,004
Displasia metatrópica de tipo no determinado	—	1	0,004
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowski)	—	1	0,004
Enfermedad de depósito lipídico de tipo no determinado	—	1	0,004
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) (modo de herencia no determinado), subtipo no determinado	3p21.3; 11q22-q23	1	0,004
Ictiosis eritodérmica de tipo no determinado	—	1	0,004
Ictiosis eritodérmica no bullosa con herencia no determinada	—	1	0,004
Insensibilidad parcial a los andrógenos	Xq11.q12	1	0,004

(Sigue)

TABLA 6 (Continuación)

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2009)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Melanosis neurocutánea	—	1	0,004
Miopatía miotubular.....	1:Xq28; 2:19p13.2,12q21,3p25.3; 3:2q14	1	0,004
Osteogénesis imperfecta de tipo no determinado con mutación GLY1046SER	17q21.31-q22	1	0,004
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	—	1	0,004
Síndrome de Aarskog	Xp11.21	1	0,004
Síndrome de Cayler sin microdelección en región 22q11.2	—	1	0,004
Síndrome de Coffin-Siris	—	1	0,004
Síndrome de cutis laxa tipo no determinado	I:5q23.3-q31.2; 11q13; 14q32.1; IIA:12q24.3; IIB:17q35.3; 3:7q11.2; 14q32.1	1	0,004
Síndrome de Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípico con sordera) tipo no determinado.....	—	1	0,004
Síndrome de desorganización.....	—	1	0,004
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo no determinado	I:17q21.31-q22;9q34.2-q34.3;2q31; II:9q34.2-q34.3; III: 6p21.3;2q31; IV:2q31; VI:1p36.3-p36.2; VII:5q23; 17q21.31-q22;7q22.1; VIII:12p13	1	0,004
Síndrome de Gollop	—	1	0,004
Síndrome de Hallermann-Streiff.....	6q21-q23.2	1	0,004
Síndrome de Parkes-Weber	5q13.3	1	0,004
Síndrome de Robinow (modo de herencia no determinado).....	1:-; 2:9q22	1	0,004
Síndrome de Silver-Russell	7p11.2; 11p15.5	1	0,004
Síndrome de VATER+Hidrocefalia	10q23.31	1	0,004
Síndrome del pulgar aducto (modo de herencia no determinado)	—	1	0,004
Síndrome FG.....	1:Xq13; 2:Xq28; 3,5:Xp22.3; 4:Xp11.4	1	0,004
Síndrome oro-facio-digital tipo no determinado.....	—	1	0,004
Síndrome oto-palato-digital tipo I.....	Xq28	1	0,004
Síndrome pterigium múltiple no letal	1:2q33-q34	1	0,004
Variante de síndrome de Adams-Oliver	—	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS		360	1,406

T: Tipo

*: Herencia ligada al cromosoma X, Síndromes de secuencias repetitivas de ADN y Causa Génica de tipo no determinado.

TABLA 7

**SÍNDROMES DE GEN CONTIGUO-MICRODELECCIÓN, DISOMÍA UNIPARENTAL O
IMPRINTING GENÓMICO POR 10.000 RN (1980-2009)**

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Con estudio molecular	Nº	Por 10.000
Síndrome de Wiedemann-Beckwith	11p15.5; 5q35	7	37	0,144
Espectro velo-cardio-facial (Total)		27	30*	0,117
- con microdelección en la región 22q11.2	22q11.2	23	23**	0,090
- con estudio de la microdelección negativo.....	--	4	4	0,016
- sin estudio de la microdelección	--	0	3	0,012
Síndrome de Rubinstein-Taybi.....	16p13.3; 22q13	1	13	0,051
Síndrome de Prader-Willi.....	15q11-q13; 15q12	12	12	0,047
Síndrome de Miller-Dieker.....	17p13.3	5	5	0,020
Síndrome de Werdnig-Hoffmann con mutación o delección en 5q	5q12.2-q13.3	3	3	0,012
Síndrome de Williams con microdelección 7q	7q11.23	2	2	0,008
Delección del gen RPH3AL y LIS1	17p13.3	1	1	0,004
Síndrome de Cayler con microdelección en región 22q11.2	22q11	1	1	0,004
Síndrome trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion).....	8q24.11-q24.13	0	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES DE GEN CONTIGUO-MICRODELECCIÓN, DISOMÍA UNIPARENTAL O IMPRINTING GENÓMICO		59	105	0,410

T: Tipo

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

** : 17 casos estudiados con Sonda D22S75; 1 caso estudiado con Sonda D22S75 y D22S944; 1 caso estudiado con Sonda D22S75 y TUPLE 1;
1 caso estudiado con Sonda TUPLE1; 3 casos sin especificar el tipo de sonda empleada.

TABLA 8

SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980-2009)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Síndrome FFU («femoral, fibular, ulnar defects»)	--	16	0,062
Artrogriposis múltiple congénita	--	7	0,027
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen)	--	7	0,027
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado	--	7	0,027
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética	--	6	0,023
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia	--	5	0,020
Síndrome de sobrecrecimiento asimétrico de tipo no determinado	--	4	0,016
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium	--	3	0,012
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn	--	3	0,012
Síndrome FH-UF («femoral hypoplasia-unusual face»)	--	2	0,008
DK focomelia	--	1	0,004
Facomatosis pigmento-queratósica con rabdomiosarcoma	--	1	0,004
Pseudotrisomía 13	--	1	0,004
Síndrome de Barber-Say	--	1	0,004
Síndrome de fusión esplenogonadal	--	1	0,004
Síndrome de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita	--	1	0,004
Síndrome de Marshall-Smith	--	1	0,004
Síndrome de Piepkorn	--	1	0,004
Síndrome de Sturge-Weber	--	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA		69	0,269

TABLA 9

EMBRIOFETOPATÍAS POR 10.000 RN (1980-2009)

	Nº	Por 10.000
Embriofetopatía por diabetes crónica	51	0,199
Embriofetopatía por alcohol	41	0,160
Embriofetopatía por ácido valproico	24	0,094
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?)	15*	0,059
Embriofetopatía por citomegalovirus	11	0,043
Embriofetopatía por ácido valproico + otro anticonvulsivante	10	0,039
Embriofetopatía por rubeola	8	0,031
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia)	7	0,027
Embriofetopatía por Fenitoína + Fenobarbital (incluye primidona)	6	0,023
Embriofetopatía por sífilis (lúes)	6	0,023
Embriofetopatía por difenilhidantoína	4	0,016
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	4	0,016
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado	4	0,016
Embriofetopatía por toxoplasma	4	0,016
Embriofetopatía por carbamazepina	3*	0,012
Embriofetopatía por mezcla de alcohol, drogas y otros hábitos tóxicos, incluyendo tabaco	3	0,012
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas	3	0,012
Embriofetopatía por carbimazol	2	0,008
Bocio congénito por tratamiento antitiroideo	1	0,004
Embriofetopatía por alcohol y sífilis	1	0,004
Embriofetopatía por ergotamina	1	0,004
Embriofetopatía por hipertermia	1	0,004
Embriofetopatía por litio	1	0,004
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital	1	0,004
Embriofetopatía por varicela	1	0,004
Embriofetopatía por yoduros	1	0,004
Fetopatía por lupus	1	0,004
TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS	214	0,836

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

TABLA 10

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

	Nº	Por 10.000
Acrocéfalo-sindactilia	67	0,262
Osteogénesis imperfecta	60	0,234
Ictiosis	43	0,168
Epidermolisis bullosa	33	0,129
Poliquistosis renal	32	0,125
Síndrome velo-cardio-facial	30	0,117
Artrogriposis múltiple	25	0,098
Distrofias musculares	24	0,094
Albinismos	15	0,059
Condrodisplasia punctata	13	0,051
Hipoquinesia inespecífica	13	0,051
Síndrome de Waardenburg	11	0,043
Braquidactilia	10	0,039
Disostosis espéndilo-costal/torácica	10	0,039
Miopatía	9	0,035
Síndrome de Cayler	9	0,035
Síndrome oro-facio-digital	9	0,035
Síndrome de costilla corta-polidactilia	8	0,031
Displasia ectodérmica	7	0,027
Síndrome de Werdnig-Hoffmann	7	0,027
Displasia espéndilo-epifisaria	6	0,023
Displasia mesomélica	6	0,023
Síndrome de Larsen	6	0,023
Acondrogénesis	4	0,016
Defecto congénito de glicosilación	4	0,016
Hipoplasia pontocerebelosa	4	0,016
Dermopatía restrictiva	3	0,012
Gangliosidosis	3	0,012
Síndrome de Robinow	3	0,012
Enfermedad de depósito lipídico	2	0,008
Mucopolisacaridosis	2	0,008
Atelosteogénesis	1	0,004
Glicogenosis	1	0,004
Síndrome de exostosis múltiples	1	0,004

TABLA 11

DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR SISTEMAS AFECTADOS

SISTEMA / ÁREA(*)	1980-1985		1986-2008		2009	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Musculoesquelético	5.183	61,06	15.202	52,32	489	50,99
Sistema nervioso	2.169	25,55	7.487	25,77	224	23,36
Reproductor	1.027	12,10	4.381	15,08	156	16,27
Digestivo	377	4,44	1.677	5,77	57	5,94
Circulatorio	346	4,08	3.512	12,09	149	15,54
Respiratorio	254	2,99	1.218	4,19	39	4,07
Excretor	243	2,86	2.116	7,28	83	8,65
Metabolismo y endocrino	94	1,11	503	1,73	20	2,09
Total R.N. con Def. Congénitos*	8.488*	100.-	29.056*	100.-	959*	100.-

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

se va a observar una tendencia de crecimiento primero, una estabilización durante un periodo y una posterior bajada debida a la mayor influencia del diagnóstico prenatal seguido de la IVE, en caso de fetos afectados, a medida que aumenta el diagnóstico durante la gestación.

Todas estas situaciones afectan a las frecuencias, lo que no significa que impidan su estudio y análisis. Lo importante es tener en cuenta esas circunstancias al analizar los resultados de los estudios de las frecuencias y sus comportamientos temporo-espaciales, como se realiza en el artículo sobre Vigilancia Epidemiológica de este Boletín (Página 68).

5. Análisis por diferentes grupos étnicos (Cuadro 6) de nuestro país

Como se viene haciendo en los Boletines de los últimos años, en este apartado se incluyen datos sobre los nacimientos de niños con defectos congénitos de los diferentes grupos étnicos (**Cuadro 6**) que ya se encuentran registrados. Este análisis es necesario en nuestra investigación, porque estos grupos étnicos aportan diferencias que pueden relacionarse tanto con los tipos de defectos congénitos como con sus frecuencias, que es necesario conocer y evaluar. Por tanto, es preciso realizar estudios específicos en las distintas etnias y en los grupos de inmigrantes, por varios motivos.

a) Porque presentan frecuencias de algunos genes que son diferentes a las de la población española autóctona; lo que puede traducirse en diferencias de la frecuencia de defectos congénitos⁷.

b) Porque las características sociales de cada uno

de estos grupos pueden ser muy diferentes entre ellos y con respecto a la población autóctona (como tipo de alimentación, tasas de consanguinidad y endogamia...), y ello puede determinar en gran medida el riesgo de aparición y la frecuencia de los distintos defectos congénitos.

c) Porque también pueden diferir en la situación socio-sanitaria (como ocurre en grupos de inmigrantes de zonas marginales).

Conocer estos aspectos es importante porque permite delimitar mejor sus necesidades (sanitarias y sociales), de formación e información, sobre la prevención de esos defectos.

En la **Gráfica 8** se muestra la distribución de los niños con defectos congénitos por grupo étnico de sus abuelos, separando el grupo de blancos en dos, los autóctonos españoles y los extranjeros. Aunque las proporciones muestran variaciones con respecto a las del Boletín del año pasado, éstas son muy pequeñas y mantienen el mismo orden de diferencias entre los grupos. Las mayores variaciones se observan en el grupo de blancos extranjeros, que muestra un incremento del 0,27%, y el de Otras etnias con un aumento del 0,15%, sobre el porcentaje de la distribución del Boletín anterior (editado en el año 2009). Las etnias gitana, indo-americana y prácticamente también la hindú, muestran las mismas proporciones, mientras que el resto han incrementado su porcentaje aunque en niveles muy bajos.

Sin embargo, distribuyendo el total de niños con defectos congénitos nacidos en familias en las que alguno de sus abuelos eran de etnias diferentes a la blanca, se observa (**Gráfica 9**) que la mayor proporción de niños con defectos congénitos proviene de la etnia

gitana, ya que suponen el 40,47% del total de niños con defectos nacidos de todas estas etnias. Sin embargo, este valor ha descendido con relación al Boletín del año pasado en un 1,47%. Por el contrario, el grupo de otras etnias ha experimentado un incremento del 1,35% sobre los datos del Boletín anterior. Los demás grupos muestran variaciones muy pequeñas (incremento en el grupo negro, y descenso en el resto).

En la **Gráfica 10**, se muestra la distribución de los síndromes autosómicos dominantes por los diferentes grupos étnicos, en relación con el total de niños con defectos congénitos de cada grupo étnico. Como es lógico, al ser los tamaños de las muestras de los distintos grupos étnicos pequeños, los límites de confianza son muy amplios y no se alcanza significación estadística entre los valores muestrales. Sin embargo, en la **Gráfica 11**, que corresponde a los síndromes autosómicos recesivos, la frecuencia de los mismos en la etnia gitana, se diferencia significativamente de los dos grupos blancos, del grupo negro y del correspondiente a otras etnias. Este dato es debido a la alta tasa de consanguinidad y endogamia que aún persiste en esta etnia, como ya habíamos constatado anteriormente⁷⁻⁸.

En las **Gráficas 12 y 13**, se representa la distribución del grupo global de síndromes cromosómicos (**Gráfica 12**) y separados los debidos a alteraciones numéricas de las estructurales (**Gráfica 13**). Aunque las muestras son pequeñas, la diferencia en alteraciones estructurales entre etnia oriental y blanca autóctona está en el límite de la significación estadística (p de Fisher =0,054).

Comentarios

Como venimos indicando en los Boletines del ECEMC de los últimos años, conocer los tipos de defectos congénitos, sus causas y características, constituye una información de un extraordinario valor. Un valor que no sólo es de utilidad para los profesionales sanitarios, los pacientes y sus familias, sino absolutamente necesarios para las autoridades Sanitarias de nuestro país. Porque sólo disponiendo de una correcta y actualizada información sobre la situación de estas patologías en nuestro medio, se puede realizar una adecuada y buena política de Salud Pública. Una información que pasa por conocer las frecuencias de estas raras patologías, pero que en su conjunto afectan al 5-7% de los niños recién nacidos cada año en nuestro país (incluyendo en esta cifra también los que se manifiestan más allá del tercer día de vida); frecuencia que transforma al grupo de los

defectos congénitos en un problema de Salud Pública. Una información que es imprescindible para delimitar de una forma realista las necesidades sanitarias y asistenciales, así como las sociales y de dependencia de la población afectada. Además, una información que es extraordinariamente difícil de obtener, y que el grupo del ECEMC obtiene en una forma tan detallada y con tanta calidad, que lo ha transformado en un grupo altamente considerado y valorado en los medios científicos nacionales e internacionales de esta área de la Medicina. Un año más, ponemos estos datos a disposición de las autoridades sanitarias con la esperanza de que hagan uso de los mismos, dada su utilidad en beneficio de nuestra población. No hacerlo equivale a perder una oportunidad de mejorar la atención sanitaria y social en nuestro medio aprovechando los recursos.

Por último, queremos insistir en el comentario que ya hacíamos en el Boletín anterior⁹ relativo a las **Asociaciones de Afectados**, porque creemos que es de gran importancia para ellas. Algunos, si no la mayoría, de los datos que se presentan en este y otros capítulos del presente Boletín, contienen información importante para esas asociaciones. Pero también, para conocer la existencia del único grupo de médicos (distribuidos por toda España), que tienen una extraordinaria experiencia (el grupo inició este trabajo hace más de 34 años) en el diagnóstico y conocimiento de este tipo de ER (han examinado a más de 40.000 niños con defectos congénitos), y que trabajan en los hospitales públicos de sus propias comunidades. También en este ámbito de las Asociaciones, el ECEMC tiene siempre tendido un puente para contribuir con la información de que dispone, a ofrecer una mejor atención a los afectados y, por supuesto, mediante la investigación que realizamos, procurar la prevención de sus patologías.

Referencias

1. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Frías JL. Pathogenetic classification of a series of 27,145 consecutive infants with congenital defects. *Am J Med Genet.* 2000 Jan 31;90(3):246-9.
2. Opitz JM (1993): Blastogenesis and the "primary field" in human development. New York: Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation—March of Dimes. *BD:OAS XXIX (1):3-37.*
3. Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76:291-296.
4. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Frías JL (2000): Pathogenetic classification of a series of 27,145 consecutive infants with congenital defects. *Am J Med Genet* 90:246-249.

- Martínez-Frías ML, Bermejo E (2009): Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V(8):24-44. (http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AFPDF).
- OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim> (acceso en Julio de 2010).
- 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, Bermejo E. Prevalence of congenital anomaly syndromes in a Spanish gypsy population. J Med Genet. 1992;29:483-6.

TRASLACIÓN DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA PARA LA PREVENCIÓN DE DEFECTOS CONGÉNITOS.

- A través de la colaboración que el grupo del ECEMC mantiene con la comunidad de Castilla y León, ésta ha traducido a seis idiomas (**inglés, francés, árabe, ruso, portugués y rumano**) los folletos informativos sobre prevención de defectos congénitos elaborados por el ECEMC. Posteriormente, estos folletos fueron re-editados por el Real Patronato sobre Discapacidad (Ministerio de Sanidad y Política Social) para aumentar su difusión. Quienes lo deseen pueden solicitarlos a la dirección que se indica en la página siguiente.
- El grupo del ECEMC elabora unas Hojas Informativas "PROPOSITUS" sobre síndromes raros o nuevos, factores ambientales de riesgo para el embarazo, y otros aspectos preventivos. Su objetivo es dar a conocer en forma sencilla y clara aspectos importantes de esos temas a los profesionales sanitarios, pero también a las familias de pacientes y a las Asociaciones que lo deseen. Se incluye la lista de los más recientes:

- Nº 15: Síndrome de "Cri-du-Chat" o Deleción 5p.
<http://www.ciberer.es/documentos/guias/10-Propositus-15-Sindrome%20delecion%205P.pdf>
- Nº 16: Nuevos aspectos sobre el uso de glucocorticoides durante la gestación: Riesgo fetal y uso racional. (Sólo disponible en papel o pdf).
- Nº 17: Consumo de cafeína durante el embarazo.
<http://www.ciberer.es/documentos/guias/09-PublicacionesCIAC-Propositus%2017.pdf>
- Nº 19: Psicofármacos y embarazo. (Sólo disponible en papel o pdf).
- Nº 20: Síndrome de Wolf-Hirschhorn (deleción 4p16.3).
<http://www.ciberer.es/documentos/10-Propositus-Wolf-Hirschhorn.pdf>
- Nº 21: Síndromes de DiGeorge, Velocardiofacial y Microdeleción 22q11.2.
<http://www.ciberer.es/documentos/guias/10-Propositus-22q11%202.pdf>
- Nº 22: Síndrome de Alström: Características, guías diagnósticas y anticipatorias.
<http://www.ciberer.es/documentos/10-Propositus-S%20de%20Alström.pdf>
- Nº 23: Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica.
[http://www.ciberer.es/documentos/guias/10-Propositus-S%20de%20CLOVE\(S\)-Def.pdf](http://www.ciberer.es/documentos/guias/10-Propositus-S%20de%20CLOVE(S)-Def.pdf)
- Nº 24: Síndrome de Donohue (Leprechaunismo).
<http://www.ciberer.es/documentos/guias/10-Propositus-S%20%20de%20Donohue-Nº%2024.pdf>



Si desea obtener alguno de los Propositus, y/o folletos, puede hacerlo a través de la página Web de la **FUNDACIÓN 1000**. o bien solicítelos a:

Dra. M.L. Martínez-Frías
 CIAC. Instituto de Salud Carlos III
 Avda. Monforte de Lemos, 5
 28029, Madrid.

También pueden solicitarse por FAX o teléfono, dando la dirección para el envío.

Teléfono: **91 822 24 24**
 FAX: **91 387 75 41**