

BOLETÍN DEL ECEMC:

Revista de Dismorfología y Epidemiología



Editora:
M.L. Martínez-Frías
CIAC
Instituto de Salud Carlos III
C/ Sinesio Delgado 6, Pabellón 3
28029, Madrid

Depósito Legal: M.11.254-1977

Fecha de Impresión: Octubre de 2008

Tirada: 7.000 ejemplares

© Boletín del ECEMC

BOLETÍN DEL ECEMC:

Revista de Dismorfología y Epidemiología

Memoria Anual del año 2008

Datos correspondientes al año 2007

Disponible en Internet: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf

Serie V, nº 7
2008

CONSEJO EDITORIAL

EDITORIA

MARÍA LUISA MARTÍNEZ FRÍAS.

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

COMITÉ CIENTÍFICO EDITORIAL

Pediatría/Genética/Dismorfología:

JOHN C. CAREY.

(Dismorfología, Genética clínica). Profesor University of Utah, Department of Pediatrics. Director Pregnancy Riskline - Utah State Department of Health. Salt Lake City, Utah. EE.UU.

MICHAEL COHEN Jr.

(Dismorfología). Escuela de Odontología, Facultad de Medicina de Halifax, Canadá.

ALFONSO DELGADO RUBIO.

(Pediatría). Catedrático de Pediatría. Universidad del País Vasco. Servicio de Pediatría, Hospital Civil de Basurto. Bilbao.

JAIME L. FRÍAS.

(Pediatría-Genética-Dismorfología). Profesor Emérito University of South Florida College of Medicine. Tampa (Florida) and National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta (Georgia). EEUU.

JOHN M. OPITZ.

(Pediatría-Genética-Dismorfología). Profesor de Pediatría (Genética Médica), Genética Humana, Obstetricia-Ginecología y Anatomía Patológica. Universidad de Utah. Salt Lake City. EE.UU. Assistant Editor, y Fundador del American Journal Medical Genetics.

FRANCISCO PALAU.

(Pediatría-Genética). Investigador Científico Instituto de Biomedicina, CSIC, y Director Científico del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Valencia.

Neonatología:

ALFREDO GARCÍA-ALIX.

(Neonatología). Servicio de Neonatología, Hospital La Paz. Madrid.

JOSÉ QUERO JIMÉNEZ.

(Neonatología). Catedrático de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid. Servicio de Neonatología, Hospital La Paz. Madrid.

Genética/Citogenética:

JOSÉ FERNÁNDEZ PIQUERAS.

(Genética). Catedrático de Genética. Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid.

THOMAS LIEHR.

(Genética). Institut für Humangenetik und Anthropologie. Jena, Alemania.

MARCELLA ZOLLINO.

(Citogenética). Profesora del Istituto di Genetica Medica. Università Cattolica Sacro Cuore, Policlinico "A. Gemelli". Roma, Italia.

Farmacología/Teratología Clínica:

FRANCISCO J. de ABAJO IGLESIAS.

(Farmacología). Jefe de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

FERNANDO GARCÍA ALONSO.

(Farmacología). Vocal Asesor. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

CHRISTOF SCHAEFER.

(Farmacología, Teratología). Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie. Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben (Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment during Pregnancy). Berlín. Alemania.

JUAN TAMARGO MENÉNDEZ.

(Farmacología). Catedrático de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Epidemiología de defectos congénitos:

PIERPAOLO MASTROIACOVO.

(Pediatría, Epidemiología). Profesor de Pediatría. Director of the Centre of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Roma, Italia.

Ginecología:

SAGRARIO MATEU.

(Ginecología). Servicio de Salud Materno-Infantil. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

Endocrinología/Nutrición:

LUIS FELIPE PALLARDO SÁNCHEZ.

(Endocrinología). Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz. Catedrático de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Ortopedia infantil:

JORGE DÍAZ-FAES.

(Ortopedia infantil). Servicio de Cirugía Ortopédica Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

Bioestadística:

DAVID PRIETO MERINO.

(Bioestadística). Medical Statistics Unit, London School of Hygiene & Tropical Medicine. Londres, Reino Unido.

LUIS PRIETO VALIENTE.

(Bioestadística). Profesor del Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

EQUIPO DE REDACCIÓN

Directora de Redacción

MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS

Sección de Epidemiología

EVA BERMEJO SÁNCHEZ
M^a LOURDES CUEVAS CATALINA
JACOBO MENDIOROZ PEÑA

Sección de Genética Clínica y Citogenética

LAURA RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ
MARÍA ISABEL ACEÑA VILLOSLADA

Sección de Teratología Clínica

y Servicios de Información Telefónica
ELVIRA RODRÍGUEZ-PINILLA
CONSUELO MEJÍAS PAVÓN
PALOMA FERNÁNDEZ MARTÍN
MARÍA REGLA GARCÍA BENÍTEZ
MARÍA MONTSERRAT REAL FERRERO

Informática

MARIANO LLORENTE CERRO
FERNANDO SÁENZ PÉREZ

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

ÍNDICE

Editorial:

Los genes del desarrollo embrionario en distintas patologías: la necesidad de un abordaje pluridisciplinar.
C.A. de Frutos y M.A. Nieto. V

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

- Uso de mapas de expresión génica para identificar genes candidatos de patrones clínicos morfogenéticos:
Análisis de la Unidad de Desarrollo Acro-renal. 2
M.L. Martínez-Frías y S. Martínez.
- Síndrome de Múltiples pliegues benignos de la piel de los miembros (síndrome de bebé Michelin) 10
F. Pronzato Cuello, M.I. Lázaro Carreño.
- Anomalía de Duane: Descripción y Guía Anticipatoria. 14
J. Mendioroz y E. Bermejo.
- Síndrome de Prader-Willi por disomía uniparental materna y cariotipo mos 47,XX,+mar/46,XX. 22
M.L. Martínez-Fernández, L. Rodríguez, S. López Mendoza, M.I. Aceña, P. Lapunzina, M.L. Martínez-Frías.
- Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC:
Distribución por etiología y por grupos étnicos. 28
M.L. Martínez-Frías, E. Bermejo, J. Mendioroz, L. Cuevas.

II.- Teratología 49

- Tratamiento farmacológico de la Toxoplasmosis durante la gestación. 50
P. Fernández Martín, E. Rodríguez Pinilla, C. Mejías Pavón, R. García Benítez, M. Real, M.L. Martínez-Frías.

III.- Resultados de Vigilancia Epidemiológica de los defectos congénitos sobre los datos del ECEMC 57

- Frecuencia de anomalías congénitas en España: Vigilancia epidemiológica en el ECEMC en el período 1980-2007. 58
E. Bermejo, L. Cuevas, J. Mendioroz, Grupo Periférico del ECEMC y M.L. Martínez-Frías.

IV.- Artículos especiales 89

- La Farmacogenética y la Medicina individualizada. 90
M. Baiget, P. Gallano, A. Lasa, E. Tizzano.
- Genética de las enfermedades del ADN mitocondrial. 96
J. Montoya, E. López-Gallardo, M.D. Herrero-Martín, M. Carreras, I. Martínez-Romero, A. Gómez-Durán, D. Pacheu, T. Rhouda, M.J. López-Pérez, E. Ruiz-Pesini.

V.- Resultados de otras actividades del ECEMC 113

- Actividad de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2007.
y análisis de los datos sobre técnicas de reproducción asistida. 114
E. Rodríguez-Pinilla, C. Mejías Pavón, P. Fernández Martín, R. García Benítez, M. Real Ferrero, M. L. Martínez-Frías.
- Posters presentados en la XXXI Reunión del ECEMC. 119

VI.- Otros aspectos 133

- Hot Spots (Investigaciones importantes) 134
- Trabajos de lectura recomendada 137
- Noticias del ECEMC 138
- In Memoriam 139
- Fundación 1000 sobre defectos congénitos 140

VII.- Publicaciones del ECEMC 2006-2008 143

VIII.- Equipo de Colaboradores del Grupo Periférico del ECEMC en 2008 149

IX.- Centros hospitalarios participantes en el ECEMC (1976-2008) 155

ORGANISMOS Y ENTIDADES QUE DURANTE EL AÑO 2008, HAN CONTRIBUIDO AL MANTENIMIENTO DEL ECEMC Y SUS ACTIVIDADES INCLUYENDO LOS DOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA

Todos los trabajos incluidos en este Boletín (salvo los que se especifican en el texto) se han realizado con las ayudas recibidas de las siguientes Instituciones:

- Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
- Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.
- Consejerías de Sanidad y Servicios de Salud de las siguientes Comunidades Autónomas:
 - Andalucía
 - Principado de Asturias
 - Cantabria
 - Castilla-La Mancha
 - Castilla y León
 - Comunidad Valenciana
 - Extremadura
 - Galicia
 - Región de Murcia
- Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales “Por Solidaridad Otros fines de Interés Social”.
- Fundación 1000 sobre Defectos Congénitos.
- Universidad Complutense de Madrid.
- CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). CIBERER es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.
- Laboratorios Italfármaco, por su colaboración en la edición de este Boletín.

EDITORIAL

LOS GENES DEL DESARROLLO EMBRIONARIO EN DISTINTAS PATOLOGÍAS: LA NECESIDAD DE UN ABORDAJE PLURIDISCIPLINAR

DEVELOPMENTAL GENES IN HUMAN PATHOLOGIES: THE NEED OF A MULTIDISCIPLINARY APPROACH

Durante el desarrollo embrionario ocurren numerosas transiciones en el fenotipo de las células para asegurar la correcta formación de tejidos y órganos. Muchos de estos procesos se han mantenido intactos a lo largo de la evolución, y esto es fundamentalmente debido a que las vías metabólicas responsables de los mismos están conservadas. Entender las complejas relaciones existentes entre las distintas vías de señalización, hace que cada día estemos más cerca de poder adoptar las medidas clínicas adecuadas cuando aparezcan alteraciones que den lugar a enfermedades congénitas o, en los casos más graves, a letalidad prenatal.

Si bien el interés del ECEMC está focalizado en las malformaciones congénitas, no hay que olvidar que otro motivo importante por el que necesitamos entender los mecanismos del desarrollo embrionario es que las mismas moléculas participan en distintos procesos, según el contexto en que se encuentren, pudiendo tener unas funciones determinadas en procesos fisiológicos del individuo (durante el desarrollo embrionario) y participar también en procesos patológicos (en etapas fetales o en el adulto).

La familia Snail de factores de transcripción del tipo dedos de zinc es un claro ejemplo de proteínas fundamentales durante el desarrollo embrionario que también están implicadas en patologías en la edad adulta¹. Los miembros de la familia Snail se describieron como los inductores de la transición epitelio-mesénquima (TEM), mecanismo por el cual células epiteliales se convierten en células mesenquimáticas con propiedades migratorias². Mientras que en el desarrollo embrionario la TEM es responsable de la migración del mesodermo temprano y de la cresta neural, la expresión de Snail permite a las células malignas migrar para colonizar nuevos tejidos y formar metástasis durante la progresión tumoral³.

Para que el viaje sea eficaz, las células deben disminuir sus divisiones y moverse más rápido, y deben sobrevivir hasta llegar a su destino. Snail favorece ambas

cosas atenuando la división celular y confiriendo resistencia a la muerte por apoptosis⁴. Estas propiedades con las que Snail dota a las células son fundamentales en el embrión pero sus consecuencias son devastadoras en el adulto (ver Figura).

FIGURA: Funciones de Snail en fisiología y patología.

Adaptado de Barrallo-Gimeno y Nieto, (2005)⁵.

SNAIL EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD	Desarrollo embrionario	Progresión tumoral	Acondroplasias
Adquisición de propiedades migratorias	Generación de tejidos cuyas células se originan lejos de su destino final	Delaminación desde el tumor primario	
Parada de proliferación	Migración frente a división celular. Control del crecimiento longitudinal de los huesos largos	Invasión frente a crecimiento del tumor	Inhibición del crecimiento. Defectos en la diferenciación ósea
Resistencia a muerte celular	Permite a las células del embrión alcanzar su destino final	Ventaja selectiva a las células malignas para formar metástasis	

Frecuentemente, las funciones de las proteínas dependen del contexto celular y Snail no es una excepción. Por ejemplo, en condrocitos, Snail no induce movimientos celulares ni resistencia a la muerte, pero su control de la división celular toma un papel preponderante. De hecho, Snail controla el crecimiento longitudinal de los huesos largos⁶. Desde hace algo más de diez años se sabe que el crecimiento de los huesos depende del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3) y que mutaciones activadoras en este receptor son las responsables en humanos de la acondroplasia (ACH), displasias tanatofóricas (TDI y II), hipocondroplasia (HCH) y SADDAN (acondroplasia grave con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans)⁷⁻⁹. Snail es el encargado de transmitir la señal del receptor y por tanto, cuanto más actividad del receptor haya, se sintetizará más cantidad de Snail y el crecimiento será menor. Ha sido durante el desarrollo de este trabajo cuando entramos en contacto con M^a Luisa Martínez-Frías y la red ECEMC, magníficamente organizada y operativa en tantos aspectos. En nuestro caso ha sido fundamental para acceder a muestras de fetos y neonatos que nos han permitido confirmar los datos que habíamos obtenido en el laboratorio con líneas celulares y modelos animales⁶. En muestras de cartílago procedentes de niños con enanismo tanatofórico confirmamos las mutaciones en el FGFR3 y detectamos que Snail estaba hiperactivo, explicando así la inhibición del crecimiento óseo. Ahora sabemos que si pudiéramos controlar la actividad de Snail

podríamos regular el crecimiento de los huesos largos. Una vez más, este es un ejemplo de cómo el avance en el conocimiento de las vías de señalización básicas pueden abrir nuevos caminos para terapias en humanos.

Indudablemente, este tipo de estudios colaborativos entre profesionales de distintas ramas proporcionan nuevos enfoques y estrategias para el entendimiento de las patologías humanas. Es por ello fundamental que nos encaminemos cada día más hacia grupos pluridisciplinarios para el abordaje de los retos ante los que nos enfrenta nuestra vida profesional.

Cristina A. de Frutos y M. Angela Nieto

Instituto de Neurociencias, CSIC-UMH, 03550 San Juan de Alicante.

anieto@umh.es

Alicante, 25 de Agosto de 2008.

Referencias

1. Nieto MA. The Snail superfamily of zinc-finger transcription factors. *Nature Molecular Cell Biology Reviews*. 2002;3:155-166.
2. Nieto MA, Sargent MG, Wilkinson DG, Cooke J. Control of cell behavior during vertebrate development by Slug, a zinc finger gene. *Science*. 1994;264:835-839.
3. Cano A, Perez-Moreno MA, Rodrigo I, Locascio A, Blanco MJ, del Barrio MG, Portillo F, Nieto MA. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nature Cell Biology*. 2000;2:76-83.
4. Vega S, Morales AV, Ocaña OH, Valdés F, Fabregat I, Nieto MA. Snail blocks the cell cycle and confers resistance to cell death. *Genes and Development*. 2004;18:1131-1143.
5. Barrallo-Gimeno A, Nieto MA. The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer. *Development*. 2005;132:3151-3161.
6. De Frutos CA, Vega S, Manzanares M, Flores JM, Huertas H, Martínez-Frías ML, Nieto MA. Snail1 is a transcriptional effector of FGFR3 signaling during chondrogenesis and achondroplasias. *Developmental Cell*. 2007;13:872-883.
7. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, Kaitila I, McIntosh I, Francomano CA. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *American Journal of Human Genetics*. 1995;56:368-373.
8. Bellus GA, McIntosh I, Smith EA, Aylsworth AS, Kaitila I, Horton WA, Greenhaw GA, Hecht JT, Francomano CA. A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. *Nature Genetics*. 1995;10:357-359.
9. Iwata T, Chen L, Li C, Ovchinnikov DA, Behringer RR, Francomano CA, Deng CX. A neonatal lethal mutation in FGFR3 uncouples proliferation and differentiation of growth plate chondrocytes in embryos. *Human Molecular Genetics*. 2000;9:1603-1613.

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

USO DE MAPAS DE EXPRESIÓN GÉNICA PARA IDENTIFICAR GENES CANDIDATOS DE PATRONES CLÍNICOS MORFOGENÉTICOS: ANÁLISIS LA UNIDAD DE DESARROLLO ACRO-RENAL

M.L. Martínez-Frías¹⁻³ y Salvador Martínez⁴.

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

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.

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

⁴ Instituto de Neurociencias Universidad Miguel Hernández -UMH-CSIC. San Juan de Alicante.

Summary

Congenital anomalies of human morphology have been classified under two criteria: 1) according to a catalogue of affected organs and systems or, 2) the pathogenic relationship explaining the detected malformations. This second approach seems to be the adequate way to look for the causal mechanisms involved in the clinical manifestations of multiorganic congenital alterations: malformations, deformations and disruptions when organs are affected and dysplasia when tissues are affected (or combination of them). Sometimes a group of organs and tissues appear frequently affected in congenital anomalies suggesting that they could share regulatory processes and molecular mechanisms during embryonic development. Therefore, these organs are part of a morphogenetic field (developmental field). The way to discover molecular candidates to development field alteration is to explore correlations between anatomic alterations and gene expression patterns. To test the efficiency of this approach methodology we have analyzed gene expressions in an extensive expression data webpage: EUREXPress, where the expression of 14,000 mouse genes has been mapped at 14th days of embryonic development, genes showing multiorganic expression patterns coincident with the organic anomalies described in our data base for acro-renal syndrome. From 704 genes expressed in the footplate or kidney, 6 genes have a complex expression pattern covering most of the organs affected in acro-renal developmental field defect. Then, this approach identifies easily possible candidate genes for the acro-renal syndrome. Further basic and clinical analysis will be necessary to demonstrate the possible pathogenic relationship.

Introducción

Conceptos de Dismorfología

El desarrollo de la investigación sobre los errores de la morfogénesis humana, ha devenido en la estructuración de una serie de grupos clínicos basados en dos grandes aspectos. Por un lado, en función al número de órganos o sistemas corporales que estuvieran afectados y, por otro, a la relación patogénica, conocida o sospechada, de las diferentes alteraciones del desarrollo presentes en cada niño recién nacido (Figura 1).

El primer aspecto consiste en separar los casos en dos grupos, siendo uno de ellos el considerado como de casos "aislados", que incluye a los niños que presentan una única alteración del desarrollo afectando a un órgano o, incluso, un sistema. El segundo grupo es el de los casos "polimalformados" agrupando a los niños con afectaciones en varios órganos y/o sistemas. Esta separación ha sido de gran

FIGURA 1.

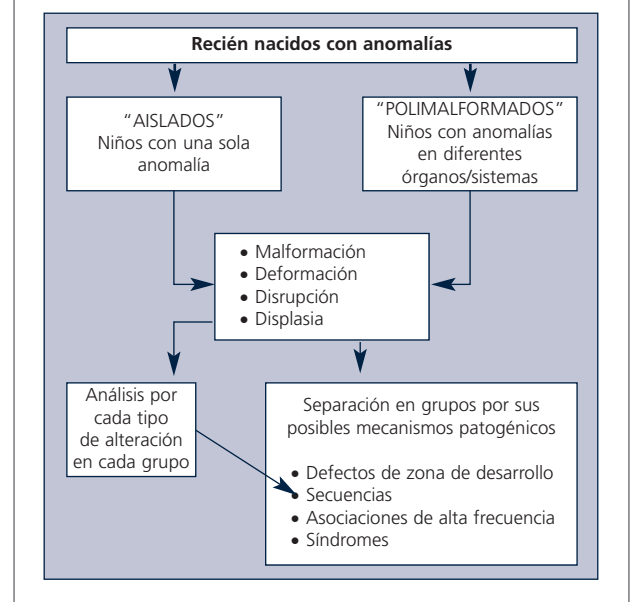
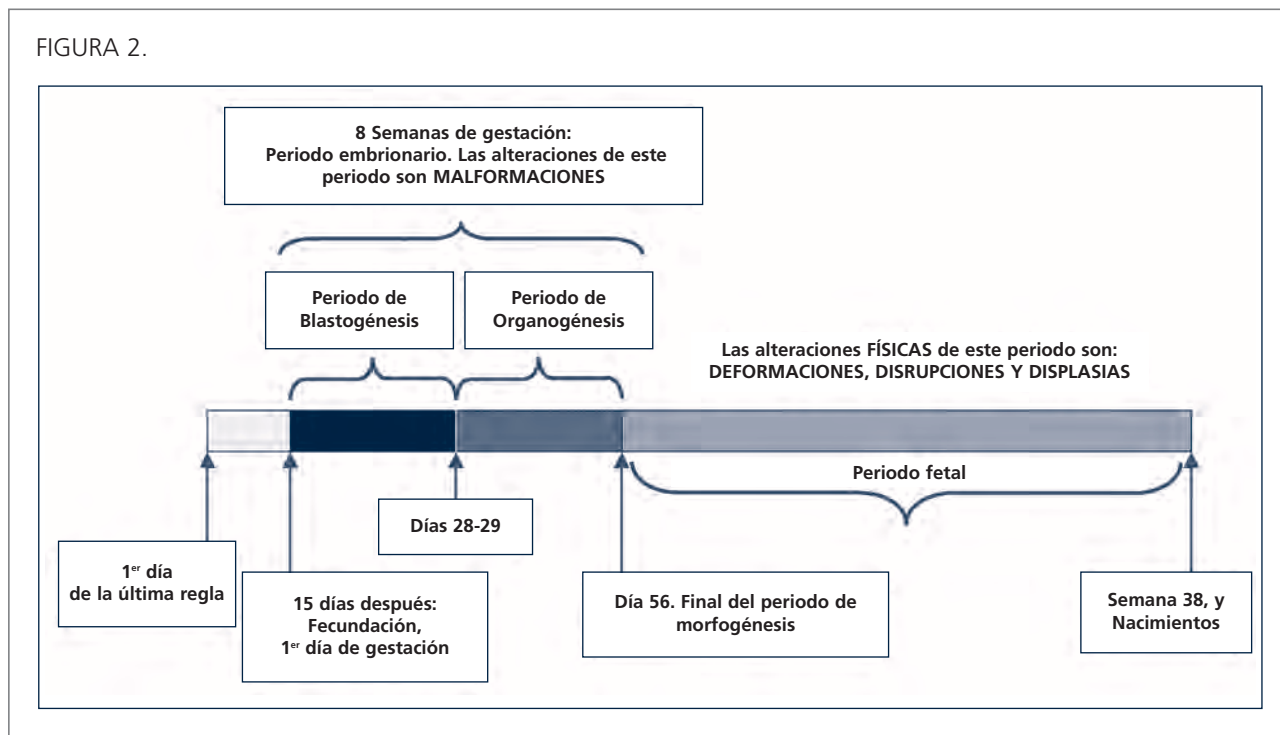


FIGURA 2.



utilidad para establecer categorías y clasificaciones descriptivas, así como para los estudios sobre las características de cada tipo de alteración en función a su presentación como único defecto del niño, o formando parte de cuadros polimalformativo.

El segundo aspecto, que es el relacionado con los posibles mecanismos patogénicos implicados, ha sido de gran utilidad para la búsqueda de factores causales. Un resultado muy importante de este enfoque, ha sido mostrar que no todas las alteraciones físicas (dismorfológicas) presentes en los niños recién nacidos, son auténticas malformaciones. Como resultado se han diferenciado los cuatro tipos siguientes¹⁻²:

"Malformaciones". Como el propio nombre indica, se refiere a las alteraciones de la forma; es decir, a las que se producen durante la fase de formación de las estructuras corporales (etapa de morfogénesis), que corresponde al periodo embrionario. Este periodo abarca desde el momento de la fecundación hasta el final de la octava semana de embarazo (10 semanas si se cuenta desde el primer día de la última regla). Pero en este largo periodo se distinguen dos partes en relación con el desarrollo morfológico. La denominada "blastogénesis", que abarca las primeras cuatro semanas (28-29 días de gestación), es cuando se forma la blástula y se produce el fenómeno de gastrulación con la generación las capas blastodérmicas y la inducción (especificación) de los esbozos o primordios de los órganos. La segunda, que comprende las cuatro semanas siguientes (desde el día 30

al 56 de gestación), corresponde a la "organogénesis" propiamente dicha, ya que durante estas cuatro semanas tiene lugar el desarrollo de los primordios establecidos en el periodo anterior, dando lugar a todos los órganos. Al terminar la semana octava, el futuro hijo ya ha adquirido la forma humana, por lo que durante las 30 semanas restantes, se va a producir el crecimiento y la maduración funcional de todos los órganos y estructuras.

Sin embargo, existen recién nacidos con alteraciones morfológicas (físicas) que no son malformaciones en sentido estricto, porque no son consecuencia de alteraciones intrínsecas de los mecanismos que regulan la morfogénesis. Por tanto, se pueden producir en cualquier momento del desarrollo, aunque fundamentalmente durante el periodo fetal (Figura 2), dando lugar a los tipos siguientes (Figura 1):

"Deformaciones". Se refieren a estructuras cuya morfogénesis fue normal, pero que, como el propio nombre indica, posteriormente se deformaron. Por tanto, se producirán una vez finalizado el periodo embrionario, esencialmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, siendo más graves cuanto más pronto se produzcan. No obstante, si ocurren en fases tempranas del desarrollo fetal pueden ser muy difícil de distinguir de las verdaderas malformaciones de esas estructuras. Un ejemplo puede ser el pie zambó como consecuencia de una malformación primaria de su desarrollo (por ejemplo, producido por una alteración ge-

nética de los mecanismos que regulan la formación de las estructuras del tarso); y un pie zambo producido por una deformación temprana, que podría ser debida, a fenómenos posturales o compresivos (falta de líquido amniótico, útero con septos...), o también por agentes (infecciones, sustancias químicas tóxicas...) que afecten a las señales moleculares que controlan el crecimiento armónico de las partes de un pie que estaba bien formado.

"Disrupciones". Con este anglicismo, se hace referencia a estructuras que se formaron bien, pero que posteriormente se destruyeron. La destrucción, como la deformación, también ocurre preferentemente durante el periodo fetal, siendo más grave cuanto más precozmente se produzca. Estas también pueden ser difícil de distinguir de ciertas malformaciones. Por ejemplo, la falta de un antebrazo y mano, como resultado de una malformación intrínseca de los mecanismos naturales del desarrollo del miembro, o ser producida por una amputación congénita temprana secundaria a, por ejemplo, bridas amnióticas, altas temperaturas, y cualquier otro factor que altere el flujo sanguíneo. Los procesos "disruptivos" pueden actuar también en cualquier momento del embarazo, hasta pocos días antes del parto, y cuanto más tarde se produzca la alteración, más fácil será su identificación como proceso disruptivo.

"Displasias". Este último grupo de anomalías se refiere a aquellas que afectan a la formación de los tejidos (histogénesis) que forman un órgano o sistema. Por tanto, en muchos casos suelen manifestarse con el crecimiento postnatal.

Defectos de Zona (unidad, o Campo) de Desarrollo (DZD)

Este enfoque dismorfológico, que se inició en la década de los años ochenta del siglo pasado por Spranger y cols.¹ con objeto de definir grupos de defectos que pudieran tener una patogenia común, llevó a la definición de diferentes tipos de malformaciones que cuando se presentaban juntas en el mismo niño se conocía, o presumía, que compartían los mismos mecanismos patogénicos. Conceptos que fueron desarrollados y redefinidos en los años noventa fundamentalmente por Opitz,² y posteriormente documentados mediante estudios epidemiológicos³⁻⁷.

Entre los diferentes grupos, uno de los más estudiados fueron los denominados defectos de zona (o unidad) de desarrollo (DZD), que se consideraban alteraciones de unidades morfogénicas. Esta consideración se basaba en que una "zona morfogénica" es una región o partes del embrión que responde como una unidad coordinada a las in-

ducciones embrionarias, dando lugar a estructuras anatómicas sencillas o complejas⁵⁻⁷. Por tanto, si son unidades reactivas **morfogenéticas**, tendrán siempre una misma respuesta **dismorfológica** (o malformativa), ante el efecto adverso de distintos factores (sean genéticos o ambientales) por lo que darían lugar a un patrón clínico de defectos que son los que constituyen el DZD⁸.

En consecuencia, para determinar que un conjunto de defectos son parte de una unidad de desarrollo, lo primero que hay que demostrar es que esos defectos tienden a darse juntos en el mismo niños, con una frecuencia mayor de la esperada por azar. Segundo, que ese agrupamiento de defectos se observa como consecuencia de múltiples factores etiológicos. Y es precisamente esa heterogeneidad etiológica, una de las vías que tenemos para reconocer unidades reactivas morfogénicas en el ser humano^{1,2,8}. Estas características teóricas de las unidades reactivas morfogénicas que daban lugar a una estructura final, fueron documentadas mediante estudios epidemiológicos del ECEMC³⁻⁷.

En la actualidad, con el desarrollo de métodos muy sensibles de detección de la expresión génica, junto con los grandes avances de los estudios de genética molecular, se está observando que ciertas unidades morfogénicas están reguladas por genes únicos con patrones de expresión multiorgánica (PAX, HOX, SHH, FGF...), e incluso por relación entre diferentes genes que establecen relaciones cooperativas durante el desarrollo (regulando la expresión o codificando elementos que interactúan en una misma ruta molecular).

Además, se ha desarrollado una base de datos de transcriptómica (estudio de la transcripción de genes) en embriones de ratón, (de la que el Dr. Salvador Martínez es uno de los autores), que puede ser utilizada para detectar expresiones multiorgánicas de un gen determinado (se va a mapear la expresión de 16.000 genes). Por otra parte, debido al tipo de análisis clínico seguido en el ECEMC y la versatilidad del código que ha desarrollado, tenemos la posibilidad de identificar niños que presentan grupos específicos de defectos. Estas dos posibilidades, nos llevó a considerar que sería de gran utilidad utilizar nuestra base de datos y la del transcriptoma, para la búsqueda de genes candidatos de los patrones clínicos que tenemos definidos en el ECEMC como DZD.

Con objeto de validar este enfoque, hemos realizado un estudio preliminar comparativo usando un DZD clínico bien conocido, el DZD Acro-renal, y buscar genes candidatos cuya alteración funcional pueda producir de forma directa o indirecta las alteraciones más frecuentes del DZD Acro-renal.

Material y Métodos

1. Material

Para este trabajo hemos utilizado dos tipos de bases de datos: la del ECEMC, y la base de datos pública de patrones de expresión que se viene desarrollando bajo el patrocinio de un proyecto Europeo llamado Eurexpress y que es accesible por Internet en la dirección: www.eurexpress.org.

Los datos clínicos sobre el DZD Acro-renal proceden del ECEMC, que es un registro de recién nacidos con cualquier tipo de defectos congénitos identificables durante los tres primeros días de vida. No vamos a describir su estructura y funcionamiento, ni la clasificación clínica, porque aparte de que han sido ampliamente publicadas⁹, se describen brevemente en otro artículo de este boletín (pag 28-47).

La base publica de datos de expresión (transcripción) de 16.000 genes en el embrión de ratón de 14 días de gestación (en la actualidad se han estudiado ya 13.265 de esos genes). Los datos obtenidos hasta el momento demuestran una importante conservación funcional de la mayoría de los genes entre vertebrados y, más aún entre mamíferos (ver revisión en Pombero y col.)¹⁰. Además, dada la gran cantidad de trabajos en los que se ha mostrado la similitud entre los mecanismos genético-moleculares entre el ratón y los seres humanos, se ha llegado a la conclusión de que se puede establecer de forma prácticamente segura, un paralelismo entre el patrón de expresión de los genes de ratón y sus homólogos en humanos. En relación con el tiempo de gestación del ratón el estudio de expresión se hace en un periodo intermedio, donde la fase de morfogénesis ha terminado completamente y algunos órganos ya han comenzado a diferenciar sus tejidos característicos. Este momento se corresponde con un feto humano de alrededor de las 8-9 semanas (56-63 días de gestación).

La posibilidad de obtener información sobre la expresión de cada gen en todo el organismo, mediante la detección del ARN mensajero con una técnica de hibridación in situ con el ARN complementario marcado, es de vital importancia para buscar patrones multiorgánicos de expresión que podrían explicar la afectación combinada de distintos órganos.

2. Métodos

Para buscar genes candidatos que pudieran explicar el DZD Acro-renal, en un primer paso hemos analizado las distintas manifestaciones clínicas de los casos del ECEMC. En total se han identificado 57 casos en los que se había iden-

tificado algún patrón de malformaciones correspondientes al DZD Acro-renal. Sin embargo, por las características del código del ECEMC en tres niveles⁹ (descrito en el trabajo de la pagina...), los casos se han separado en diferentes grupos según el diagnóstico global de cada niño.

Para identificar posibles genes candidatos del DZD Acro-renal, primero se hizo una selección de los genes que se expresan en el riñón embrionario (metanefros) en la base de datos de Eurexpress. El resultado fue la identificación de 704 genes con expresión en el riñón embrionario. Seguidamente se buscaron cuales de esos 704 genes se expresaban también en la región distal del esbozo de los miembros (sobre todo en la placa palmar).

Por último, se trató de correlacionar la expresión de esos genes con los aspectos clínicos observados en los casos de niños detectados en la base de datos del ECEMC.

Resultados

Como se muestra en la Tabla 1, los 57 niños que tenían un código de DZD Acro-renal, se separaron por el tipo de diagnóstico de cada niño. Así, en 27 casos (47,37%), los niños tenían otros defectos además del DZD Acro-renal en los que se pudo llegar a un diagnóstico de síndrome genético, ambiental, o una sospecha clínica de síndromes genéticos pendiente de confirmar. En 6 (10,53%) casos sólo se presentaban los defectos que habíamos considerado incluidos en el patrón de expresión clínica del DZD Acro-renal, y en 24 (42,11%) el DZD ACRO-renal se asociaba a defectos de otros sistemas, pero en los que no se identificó o sospechó síndrome alguno. Por tanto, para este estudio se va a mostrar los tipos de defectos asociados al DZD Acro-renal de estos 30 (52,63%) casos, aunque para la búsqueda de genes candidatos, en este análisis preliminar sólo se han considerado los 6 casos en los que todos los defectos que tenían los consideramos incluidos dentro de DZD Acro-renal.

En la Tabla 2, se describen los defectos que presentan cada uno de los 6 niños con DZD Acro-renal. En ellos se aprecia que las anomalías renales más frecuentes fueron las de agenesia renal unilateral seguida de displasia renal. En cuanto a los defectos de extremidades, 5 casos tenían ausencia o hipoplasia marcada, del pulgar, y en cuatro de los casos también ausencia/hipoplasia del metacarpiario. En un caso los defectos de extremidades afectaron sólo a los miembros inferiores, y la alteración renal era fusión renal con displasia renal. En cuanto a otras manifestaciones clínicas de este DZD, hemos incluido defectos de columna y atresias intestinales ya que, por su alta frecuencia de asociación con los defectos renales, nos pareció que debían formar parte del mismo patrón. En dos de los tres casos con agenesia renal,

TABLA 1

TOTAL DE NIÑOS RECIÉN NACIDOS (VIVOS O MUERTOS) QUE TIENEN ALGÚN DEFECTO RENAL Y TAMBIÉN ALGUNO DE REDUCCIÓN (AUSENCIA O HIPOPLASIA) DE PARTES DE LAS EXTREMIDADES

DEFECTOS	SOLO CON DZD-ACRO-RENAL	CON DZD-ACRO-RENAL MÁS OTROS DEFECTOS (MÚLTIPLES)	CON DZD-ACRO-RENAL MÁS OTROS DEFECTOS (SOSPECHA DE SÍNDROME)	DZD-ACRO-RENAL EN SÍNDROMES CROMOSÓMICOS	DZD-ACRO-RENAL EN SÍNDROMES GÉNICOS	DZD-ACRO-RENAL POR TERATÓGENOS
Casos	6	24	3 1- Diabetes 1- Trisomía 18 1- S. Jeune	13 7- Trisomía 18 5- Trisomía 13 1- 45,X	6 Varios	5 3- Diabetes 1- Alcohol 1-Hipertermia
TOTAL	6	24		27		

TABLA 2

NIÑOS SÓLO CON DZD ACRO-RENAL

NIÑOS SÓLO CON DZD ACRO-RENAL	1	2	3	4	5	6	TOTAL
ANOMALIAS RENALES							
Agnesia Renal Unilateral	+		+			+	3
Displasia Renal		+		+			2
Ectopia Renal					+		1
Hidronefrosis		+					1
AUSENCIA PARTES DE EXTREMIDADES							
Ausen/hipopla marcada PULGAR	+		+	+	+	+	5
Ausencia/hipoplas. metacarpiano	+		+	+	+		4
Ausencia/hipoplasia de miembros/partes inferiores		+					1
ATRESIAS INTESTINALES							
Atresia de Esófago	+	+			+		3
Atresia/estenosis/Ano-recto		+					1
ANOMALIAS COLUMNA							
Fusión de vertebras			+				1
Hemivertebras	+	+	+				3
Hipoplasia del Sacro	+	+					2
Agen/hipoplasia pelvis/hemipelvis/fusion		+					1
Anomalias de Costillas	+		+				2

y en el que tenía fusión renal, se observaron anomalías vertebrales. En tres casos había atresia de esófago, y en uno atresia de ano

Para el resto de los 24 casos en los que el DZD Acro-renal se presentaba en niños con otros muchos defectos congénitos, en la Tabla 3 se muestran agrupados por los sistemas afectados que presentaban estos niños. Como se expuso en el apartado de métodos, los diferentes niños se ha seleccionado por presentar el DZD ACRO-renal, y se puede observar que los sistemas más frecuentemente afectados a los que se asocian son el SNC seguido de alteraciones intestinales, de columna y, con menos frecuencia, sensoriales. Es

interesante destacar que en 7 casos (29,17%) la alteración renal fue agnesia renal bilateral, mientras que entre los casos con sólo el DZD Acro-renal (Tabla 2), ninguno de los niños tenía esta agnesia bilateral, siendo siempre que se observó (en el 50% de los seis casos) unilateral.

Si la alteración genética causante del DZD Acro-renal fuera un gen único, habría que buscar genes con un patrón de expresión que, al menos, se localizara en la región distal del esbozo de las extremidades y en los órganos metanefricos (riñón y conductos renales). Además, si los genes candidatos también tuvieran expresión en otros lugares, podrían explicar la presencia conjunta de esos otros defectos observados en los 6 casos que hemos considerado incluidos en la expresión del DZD Acro-renal.

Del estudio detallado de los patrones de expresión de los 704 genes que se expresaban en el esbozo de las extremidades y en los órganos metanefricos, hemos seleccionado seis genes cuya expresión podría explicar las alteraciones en la formación del riñón (Figuras 3 y 4: flechas azul) y la región distal de las extremidades (Figuras 3 y 4: flechas negras). Los seis genes y sus homólogos humanos entre paréntesis, son:

1. Rarb: Receptor-beta de ácido retinoico (RARB, localizado en el cromosoma 3p24. OMIM: 180220)
2. Enpp2: Nonucleótido de fosfodiesterasa (ENPP2, localizado en cromosoma 8q24).
3. Nfkbil2: Factor de transcripción (NFKB2, localizado en cromosoma 10q24).
4. Cd9: Antígeno Cd9 (CD9, localizado en cromosoma 12p13. OMIM: 143030)
5. Sall-like 1: (SALL1, localizado en cromosoma 16q21. Es el gen que produce el síndrome de Townes-Brocks. OMIM: 602218)
6. Adamts 16: Metalopeptidasa parecida a disintegrina 16 (ADAMTS16, localizada en el cromosoma 5p15. OMIM: 607510).

TABLA 3

NIÑOS CON DZD ACRO-RENAL Y OTRAS MALFORMACIONES

NIÑOS CON DZD ACRO-RENAL CON AFECTACIÓN DE OTROS SISTEMAS	TOTAL	%
Anomalías renales	24	100
Ausencia partes de extremidades	23	95,83
Atresias intestinales	9	37,50
Anomalías de columna	8	33,33
Anomalías del sistema nervioso central.....	14	58,33
Alteraciones de órganos sensoriales	7	29,17
Fisuras del labio y/o paladar	2	8,33
Anomalías de corazón	4	16,67
Anomalías genitales.....	7	29,17
Otras	14	58

Por otra parte, se analizó si alguno, o todos, de esos 6 genes se expresaba también en la columna y en el intestino. De los seis, tres de ellos tenían expresión en estos lugares:

El gen *Nfkbil2* (Factor de transcripción), que se expresa, aunque en forma moderada, en el esófago, ano y en las articulaciones de los cuerpos vertebrales (Figura 5).

El gen *Rarb* (Receptor-beta de ácido retinoico), que se expresa en la mucosa esofágica y ano, y como receptor de ácido retinoico, puede intervenir en la segmentación vertebral (Figura 6).

El gen *Cd9* (Antígeno Cd9), que muestra una fuerte expresión en esófago, ano, y articulaciones de los cuerpos vertebrales (Figura 7).

Por tanto, son tres genes candidatos para este DZD Acrorenal, aunque, en principio, los dos últimos podrían ser los más indicados.

Discusión

Este DZD, se conocía como Síndrome Acro-renal, siendo postulado como una entidad malformativa independiente por Salmon y Wakefield en 1977¹¹. Esta entidad se caracterizaba por la presencia conjunta de alteraciones simétricas en las partes distales de las extremidades, anomalías del tracto reno-ureteral y moderado retraso mental. Hasta el presente, se han descrito múltiples casos de esta entidad, así como otros en los que se añadían nuevas anomalías de otros órganos que se afectaban con mayor o menor frecuencia; por lo que incluso fueron recibiendo diferentes nombres según el tipo de alteraciones asociadas, tales como el "síndrome Acro-renal-mandibular"¹², y el "síndrome Acro-renal-ocular"¹³.

De todos los tipos publicados, sólo en algunos casos de "síndrome Acro-renal-ocular" se ha podido encontrar un gene candidato: el gen del factor de transcripción *SALL 4*, localizado en el cromosoma 20q13.13-q13.2, que también se ha visto implicado en el síndrome IVIC (alteración morfológica del miembro superior, oftalmoplejia externa y sordera congénita progresiva)^{14, 15}. Sin embargo, esto no es extraño, debido a la heterogeneidad, tanto clínica como probablemente etiológica, de todos estos "síndromes". Heterogeneidad que también se observa en los 24 casos del ECEMC, en los que el DZD Acro-renal se presentó tanto en niños con otros defectos congénitos deferentes a los renales y de extremidades, como con síndromes etiológicos bien definidos.

Desde un punto de vista transcriptómico, los 3 genes que hemos seleccionado podrían ser candidatos para explicar funcionalmente las alteraciones que definen al DZD Acrorenal. Aunque, como se aprecia por las zonas marcadas de las Figuras 3 y 4, algunos de esos genes se expresan también en otros órganos, pero con un patrón heterogéneo, que no se ajusta bien al total de defectos observados en los 6 casos. En general podríamos destacar que la mayoría también se expresan en el sistema nervioso central y en las glándulas, sobretodo salivares y tiroideas. Pero, incluso se aprecian diferencias en la expresión en los órganos relacionados con el DZD Acro-renal. Por ejemplo, en el riñón, unos se expresan en la parte cortical (donde se desarrollan las nefronas), como el gen *Sall1* (Figura 4e), y otros, como el *Cd9* (Figura 4d), lo hacen en el sistema de secreción (tubos renales). No obstante, como por la manifestación clínica que presentan los casos no sabemos cual es la causa primera del defecto renal, la alteración clínica final que se observa puede ser debida a defectos de genes expresados en cualquiera de las partes.

Por otro lado, para los casos en los que se presentan alteraciones de otros órganos/sistemas diferentes, cabe la posibilidad de que puedan ser debidos a genes cercanos. Pero su estudio es más complejo, aunque ya se están desarrollando modelos comparando los mapas de expresión (transcripción) con mapas físicos de los genes (su localización en los cromosomas). Esto va a permitir detectar grupos de genes que están juntos en los cromosomas, y se parecen mucho en cuanto a su patrón de manifestación morfológica.

Es evidente que con este tipo de aproximaciones no estamos seguros de que podamos abarcar el genoma completo ni todas las alteraciones posibles; ahora bien, es una forma de acercarnos de un modo realista al diagnóstico genético de asociaciones complejas y multiorgánicas que concurren en el desarrollo humano, como es el patrón de este DZD.

FIGURA 3. Tres genes con expresión en riñón y partes distales de las extremidades en el ratón de 14 días de gestación (con la organogénesis terminada). La flecha azul señala el riñón, y la negra las parte distal de las extremidades.

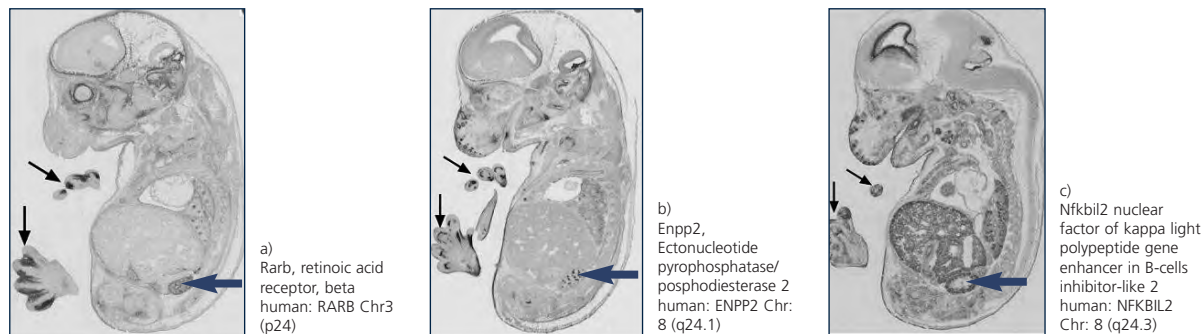


FIGURA 4. Los otros tres genes con expresión en riñón y parte distal de las extremidades en el ratón de 14 días de gestación (con la organogénesis terminada). La flecha azul señala el riñón, y la negra las parte distal de las extremidades.



FIGURA 5. Gen **Nfkbil2** que también se expresa, aunque moderadamente, en esófago, ano, y articulaciones de los cuerpos vertebrales.

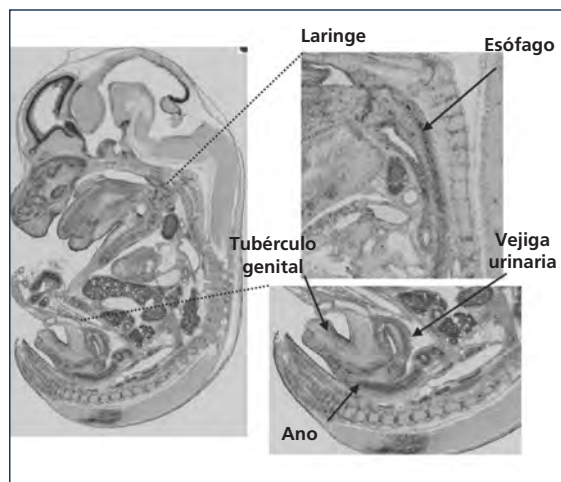


FIGURA 6. Gen **Rarb**, que también se expresa en esófago, ano. Como es receptor del ácido retinoico, puede intervenir en la segmentación vertebral.

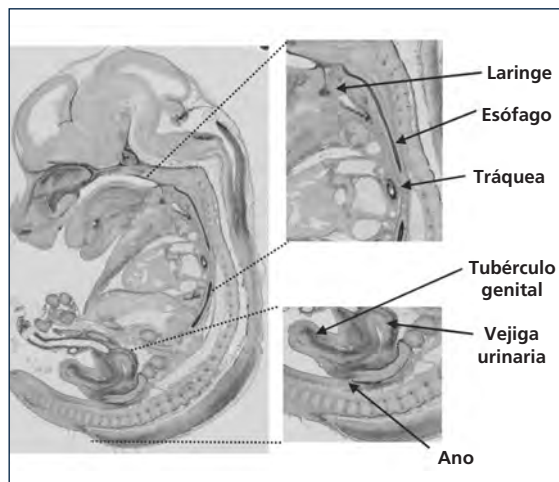
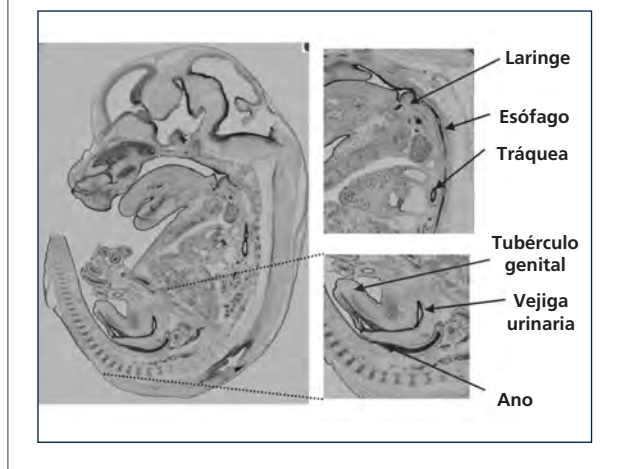


FIGURA 7. Gen *Cd9*, que también se expresa fuertemente en esófago, ano, y articulaciones de los cuerpos vertebrales.



Por tanto, una vez detectados ciertos genes candidatos, se puede establecer la estrategia clínica a seguir en casos de niños con estas anomalías, para buscar alteraciones en la expresión de estos genes mediante técnicas de genética molecular. Más aún, este sistema comparativo que abordamos en este trabajo, muestra una forma de aproximación de doble dirección. Por un lado, se puede partir de las malformaciones clínicas de niños y buscar en el ratón genes que se expresen en esas mismas zonas (como en este artículo). Por otro, partiendo de la identificación de la zona(s) de expresión de algún gen en el ratón, analizar si ese gene se encuentra implicado en la patogenia de alteraciones clínicas de la zona de expresión identificada en el ratón.

Para finalizar, queremos destacar las ventajas que supone el enfoque multidisciplinar de la investigación sobre alteraciones morfológicas del desarrollo, para identificar los mecanismos funcionales de esas patologías humanas. Además, mostramos, una vez más, el enorme valor que tienen los sistemas de registro de datos sobre niños con defectos congénitos, cuando incluyen una actualizada y completa evaluación clínica-dismorfológica, y un sistema ágil de codificación, no sólo de los diferentes tipos de defectos congénitos y síndromes clínicos, sino de patrones malformativos.

Estamos viviendo unos tiempos en los que se está produciendo una extraordinaria eclosión de conocimientos sobre la estructura funcional del genoma humano, que eran impensables hace tan sólo 15 años. Pero para que esos conocimientos puedan ser de utilidad en la práctica clínica, es

esencial la posibilidad de utilizar buenas bases de datos clínicas y enfoques multidisciplinarios.

Referencias

1. Spranger J., Bernirschke K., Hall J. G., Lenz W., Lowry R. B., Opitz J. M., Pinsky L., Schwarzacher H. G., Smith D. W. Errors of morphogenesis: Concepts and terms. *J Pediatr.* 1982;100:160-165.
2. Opitz JM. 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) 1993:3-37.
3. Martínez-Frías ML, Frías JL. VACTERL as primary, polytopic developmental field defects. *Am J Med Genet.* 1999;83:13-6.
4. Martínez-Frías ML. Epidemiological analysis of the association of congenital diaphragmatic hernia with upper-limb deficiencies: a primary polytopic developmental field defect. *Am J Med Genet.* 1996;62:68-70.
5. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E. Anal atresia, vertebral, genital, and urinary tract anomalies: a primary polytopic developmental field defect identified through an epidemiological analysis of associations. *Am J Med Genet.* 2000;95:169-73.
6. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL. Exstrophy of the cloaca and exstrophy of the bladder: two different expressions of a primary developmental field defect. *Am J Med Genet.* 2001;99:261-69.
7. Martínez-Frías ML. Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: one expression of the primary developmental field. *Am J Med Genet A.* 2004;128:127-31.
8. Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet.* 1998;76:291-296. Review.
9. Martínez-Frías ML. Postmarketing analysis of Medicines. Methodology and value of the Spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. *Drug Safety* 2007;30:307-316.
10. Pombero A, Valdes L, Vieira C, Martinez S. Developmental mechanisms and experimental models to understand forebrain malformative diseases. *Genes Brain and Behav Jun. Suppl* 1:45-52.
11. Salmon MA, Wakefield MA. The Acro-renal syndrome of Curran. *Dev Med Child Neurol.* 1977;19:521-524.
12. Halal F, Desgranges MF, Leduc B, Thèorét G, Bettez P. Acro-renal-mandibular syndrome. *Am J Med Genet.* 1980;5:277-84.
13. Halal F, Homsy M, Perreault G. Acro-renal-ocular syndrome: autosomal dominant thumb hypoplasia, renal ectopia, and eye defect. *Am J Med Genet.* 1984;17:753-62.
14. Kohlhasse J, Chitayat D, Kotzot D, Ceylaner S, Froster UG, Fuchs S, Montgomery T, Rösler B. SALL4 mutations in Okiihiro syndrome (Duane-radial ray syndrome), Acro-renal-ocular syndrome, and related disorders. *Hum Mutat.* 2005; 26:176-183.
15. Paradisi I, Arias S. IVIC syndrome is caused by a c.2607delA mutation in the SALL4 locus. *Am J Med Genet A.* 2007;143:326-332.

SÍNDROME DE MÚLTIPLES PLIEGUES BENIGNOS DE LA PIEL DE LOS MIEMBROS (SÍNDROME DE BEBÉ MICHELÍN)

Flavia Pronzato Cuello y María Isabel Lázaro Carreño.

Pediatras, Servicio de Pediatría. Hospital General de Castellón.

Summary

Title: Syndrome of multiple benign skin folds in the limbs (Michelin tire baby syndrome).

Michelin baby is a rare syndrome characterized by generalized folds of redundant skin. These features can be present alone or be associated with noncutaneous anomalies. The diagnosis is mainly clinical and it probable reflects multiple underlying disorders. Since the first description by Ross in 1969, approximately 20 patients have been reported. This paper describes a case of an 18-month-old girl with increased skin folds associated to facial dysmorphism and development delay, including a small review of the literature to contribute to a better understanding of this syndrome.

Introducción

En 1969, Ross¹ describió un síndrome caracterizado por un aumento generalizado de los pliegues de la piel que, por recordar al muñeco del anuncio de Michelin, lo denominó "síndrome de bebé Michelin". No obstante, desde hace unos años se viene proponiendo otra denominación para evitar que tenga connotaciones negativas, por lo que también se le llama "síndrome de múltiples pliegues benignos de la piel de los miembros".

Histológicamente puede asociarse a un nevus lipomatoso subyacente o a un hamartoma de músculo liso²⁻⁵; aunque también se han descrito casos en los que se presentaban diferentes alteraciones como labio leporino, y retraso psicomotor, entre otras⁶⁻¹⁴.

Dado que se han descrito familias con éste síndrome en su forma aislada (es decir, sin la presencia de otras alteraciones), con transmisión vertical, se ha considerado que tiene un modelo de herencia autosómico dominante^{6,15}, aunque también se ha observado algún caso cuyos padres eran consanguíneos¹⁶.

Caso Clínico

Se trata de una niña recién nacida a término, en un parto vaginal instrumentado con ventosa, que tuvo un peso de 3600 grs., y un APGAR 4/7, sin acidosis metabólica en gasometría, que ingresa por depresión neona-

tal. Los padres no son parientes y no tienen antecedentes familiares de interés.

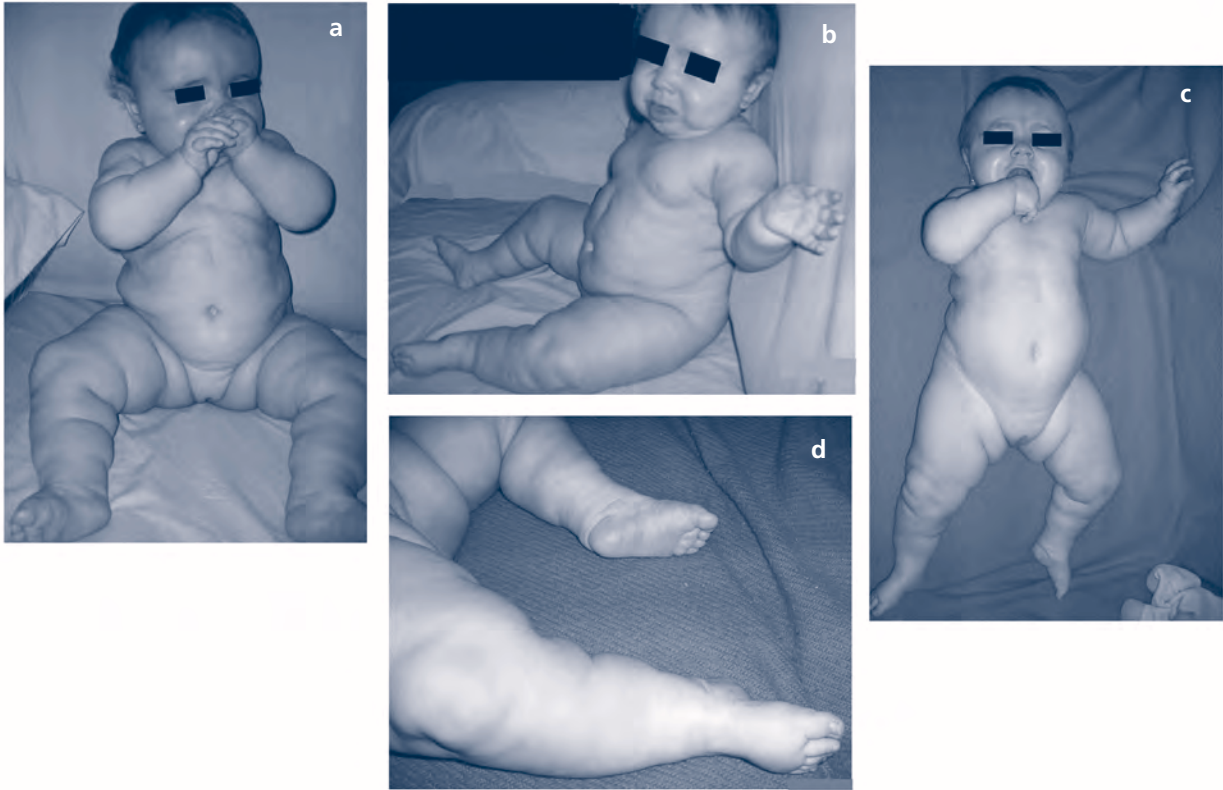
En la exploración clínica al nacimiento destacaba una escasa actividad espontánea, con hipotonía axial e hipertonia de miembros (sobre todo superiores), moro ausente y succión débil. El llanto era también débil y áfono, y tenía las manos y los pies pequeños con metatarso adducto. Mostraba un babeo continuo con protrusión constante de la lengua.

Permaneció ingresada durante el primer mes y medio de vida por dificultades en la alimentación (deglución dificultosa) y episodios de atragantamiento. Durante el ingreso se realizaron exploraciones complementarias, entre ellas las hormonas tiroideas, eco cerebral, abdominal y cardiaca, EEG, EMG, RNM cerebral, cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) fondo de ojo, fibrolarincoscopia, serie ósea, resultando ser todas normales. Igualmente, el estudio de errores innatos del metabolismo fue todo normal salvo una elevación en orina de los ácidos sebácico, adípico y subérico que se normalizaron en controles posteriores.

Tras el alta, reingresó a los 3 meses de vida en dos ocasiones por episodios de atragantamiento y una convulsión febril. Se realizó EEG, RMN con resultado normal.

Posteriormente no presentó nuevos episodios convulsivos ni nuevos ingresos. Es controlada en Neuropediatría, donde evidenciaron retraso psicomotor leve/moderado, irritabilidad, sudoración profusa habitual, estrabismo divergente y un aumento progresivo de peso (peso >p90) con aumento marcado de pliegues en tronco y raíz de miembros (Figura 1). La familia refiere que la ingesta de alimentos no es exce-

FIGURA 1. Aspecto Clínico de la niña a los 12 meses.



siva, lo que se confirmó con una encuesta dietética. El estudio endocrino no mostró hallazgos significativos. Se le repitieron los estudios de metabopatías, audición y RMN, con resultado normal. Se analizó el estudio de la microdelección del síndrome de Prader-Willi/Angelman mediante técnicas de FISH, que fue normal. Al carecer de lesiones cutáneas no se realizó estudio histopatológico de la piel.

Discusión

El síndrome del bebé Michelin (OMIM 156610) es una enfermedad rara, consistente en un aumento exagerado de los pliegues de la piel de las extremidades y del tronco, que en muchos casos está presente desde el nacimiento. Se han descrito casos que clínicamente sólo presentan múltiples pliegues de la piel de las extremidades^{1,4-5,17-18}, casos que se asocian a malformaciones como labio leporino⁶ y casos con otros defectos congénitos como neuroblastoma, nevus

lipomatoso, hamartoma de músculo liso, hipertriosis, dismorfias faciales, múltiples anomalías, convulsiones y retraso mental^{2,8-14,20-21}. Kondoh y cols.²², describieron, en 2003, una entidad diferente que mostraba las características clínicas del síndrome de bebé Michelin asociado a alteraciones en la audición, criptorquidia y retraso mental, y lo denominaron síndrome de HITCH, que es un acrónimo de los diferentes problemas que se presentan (*Hearing Impairment, undescended Testis, Circumferential skin creases, and mental Handicap*). En la Tabla 1 se resumen los casos publicados hasta la actualidad incluyendo el nuestro con las características más relevantes de cada uno.

En cuanto a la etiología del síndrome, hay casos familiares con una transmisión vertical incluyendo de varón a varón, compatible con la herencia autosómica dominante. Sin embargo, se han observado algunos casos en los que existen anomalías cromosómicas, como la delección del brazo corto del cromosoma 11, o la inversión paracéntrica del brazo largo del cromosoma 7^{13-14,21}. Por otra parte, la patogé-

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS PUBLICADOS, INCLUYENDO EL NUESTRO

REFERENCIAS	HISTOPATOLOGÍA	CARIOTIPO	OTROS HALLAZGOS
Ross, 1979, 1980 ¹	Nevo lipomatoso	46,XX	Hemihipertrofia izquierda
Gardner, 1979, 1980 ^{8,9}	Nevo lipomatoso	46,XX del (11) q21q23	Microcefalia, obesidad, alteraciones esqueléticas
Wallach 1980 ²⁰	Hamartoma de músculo liso	46,XY	Laxitud articular, convulsiones, retraso mental
Burgdorf 1982 ⁴	Nevo lipomatoso	46,XX	Cicatrices estelares
Kunze y Riehm, 1982 ⁶			
Familia A	No consta	46,XY (padre e hijo)	Paladar hendido, neuroblastoma, hipertelorismo, epicanthus
Familia B	No consta	46,XY, 46,XX (padre y dos hijas)	Paladar hendido, micrognatia, ureterocele
Caso aislado	No consta	No consta	Obesidad, leve retraso motor, convulsiones febriles
De Prost 1984 ¹⁶	Nevo lipomatoso	No consta	Síndrome de Laron, obesidad, consanguinidad
Niikawa, 1985 ¹⁵			
Familia A	No consta	No consta	Tres generaciones problemas aislados
Familia B	No consta	No consta	Dos hermanos problemas aislados
Glover 1989 ⁵	Hamartoma de músculo liso	No consta	Ninguna
Patrizi 1989 ¹⁰	Hamartoma de músculo liso	Normal	Mastocitosis
Schnur 1993 ⁷	Hamartoma de músculo liso	46,XY, inv(7) (q21q23)	Paladar hendido, dismorfia facial, retraso madurativo, convulsiones, alteraciones dentales
Bass 1993 ¹⁸	No consta	4 generaciones	Normal
Elliot 1996 ¹¹	No consta	46,XY	Retraso psicomotor grave, dismorfia facial, alteraciones esqueléticas, pérdida de audición, testes en ascensor.(¿HITCH?)
Sato 1997 ²	Hamartoma de músculo liso, alteraciones de las fibras elásticas.	46,XX	Hirsutismo, retraso del crecimiento.
Cooper 2001 ¹⁷	No consta	No consta	Criptorquidia izquierda
Leonard 2002 ¹²	No consta	No consta	Retraso psicomotor moderado-grave, dismorfia facial
Kondoh 2004 ²²	Alteración de fibras del colágeno	46,XY	Pérdida de audición, criptorquidia bilateral, retraso psicomotor moderado (HITCH)
Larralde 2003 ²¹	Nevo lipomatoso	46,XX	Retraso del crecimiento, convulsiones, Síndrome de Laron?
Kharfi 2005 ¹³			
Hermano A	Hamartoma de músculo liso	46,XY	Retraso psicomotor y anomalías craneofaciales.
Hermano B	No consta	No consta	Anomalías craneofaciales
Palit 2007 ¹⁴	Aumento de fibras de músculo liso en dermis profunda.	No consta	Anomalías craneofaciales.
Nuestro caso	No consta	46,XX	Anomalías craneofaciales y retraso psicomotor moderado

nesis es desconocida, pero se ha encontrado que la piel incluye alteraciones en las fibras elásticas y/o colágenas de la dermis profunda¹⁴. Además, dado que los análisis histológicos han mostrado fibras elásticas fragmentadas, y que en estudios con microscopio electrónico se observó disminución de los depósitos de elastina, se ha sugerido que la alteración de las fibras elásticas podrían ser responsables de las características de la piel de estos niños².

El denominador común de estos pacientes es la presencia de un aumento exagerado de los pliegues de la piel que está presente muchas veces desde el nacimiento. En cuanto a la evolución, se ha observado en muchos casos una disminución espontánea de los pliegues cutáneos, llegando en alguno de ellos a la normalización sin ningún tipo de intervención^{14,18-19,21,22}. No obstante, en otros casos esos pliegues se han mantenido¹⁵.

En conclusión, la característica que define el llamado síndrome del bebé Michelin, que es el aspecto de grandes y profundos pliegues de la piel de las extremidades y tronco, no puede considerarse como una entidad en sí misma, sino más bien un rasgo clínico. Como tal, en algunos casos no se asocia a ninguna otra alteración del desarrollo embrionario y muestra una herencia autosómica dominante, pero también se asocia a otros cuadros más complejos cuyas causas son muy diferentes. La posibilidad de estudiar grupos de casos con las nuevas tecnologías moleculares, permitirá delimitar las causas y patogenia de cada una de las entidades que, sin duda, hoy se incluyen en este síndrome.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Grupo Coordinador del ECEMC, por la ayuda que nos han prestado con este paciente, y por haber hecho los análisis de citogenética y FISH.

Referencias

- Ross CM. Generalized folded skin with an underlying lipomatous nevus. "The Michelin Tire baby". Arch Dermatol. 1969; 100:320-323.
- Sato M, Ishikawa O. Michelin tire syndrome: a congenital disorder of elastic fiber formation? Br J Dermatol. 1997; 136:583-586.
- Oku T, Iwasaki K, Fujita H. Folded skin with an underlying cutaneous smooth muscle hamartoma. Brit J Derm. 1993; 129: 606-608.
- Burgdorf WH, Doran CK, Worret WJ. Folded skin with scarring: Michelin tire baby syndrome? J Am Acad Dermatol. 1982; 7:90-93.
- Glover MT, Malone M, Atherton DJ. Michelin tire baby syndrome resulting from diffuse smooth muscle hamartoma. Pediatr Dermatol. 1989; 6:329-331.
- Kunze J, Riehm H. A new genetic disorder: autosomal-dominant multiple benign ring-shaped skin creases. Europ J Pediat. 1982;138: 301-303.
- Schnur RE, Herzberg AJ, Spinner H, Kant JA, Magnusson M, McDonald-McGinn D, Rehberg K, Honig PJ, Zackai EH. Variability in the Michelin tire syndrome: a child with multiple anomalies, smooth muscle hamartoma, and familial paracentric inversion of chromosome 7q. J Am Acad Derm. 1993; 28: 364-370.
- Gardner E, Miller H, Lowney E. Folded skin associated with underlying nevus lipomatosus. Arch Dermatol 1979; 115:978-979.
- Gardner E, Miller H, Lowney E. Folded skin associated with underlying nevus lipomatosus. Arch Dermatol. 1980; 116:621-622.
- Patrizi A, Neri I, Varotti C. A further case of generalized muscular nevus with a "Michelin baby" clinical aspect associated with cutaneous mastocytosis. Ann Dermatol Venereol. 1989; 116:551-554.
- Elliot A M, Ludman M, Teebi AS. New syndrome? MCA/MR syndrome with multiple circumferential skin creases. Am J Med Genet. 1996; 62:23-25.
- Leonard NJ. A second patient with MCA/MR syndrome with multiple circumferential skin creases. Am J Med Genet. 2002; 112:91-94.
- Kharfi M, Zarea I, Chaouechi S, Zekri S, Boukef S, Jaafoura H, Kamoun MR. Michelin Tire Syndrome: A Report of Two Siblings. Pediatric Dermatology. 2005; 3:245-249.
- Palit A, Inamadar AC. Circumferential skin folds in a child: A case of Michelin Tire Baby syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007; 73:49-51.
- Niikawa N, Ishikiriyama S, Shikimani T. The 'Michelin tire baby' syndrome--an autosomal dominant trait. (Letter) Am J Med Genet. 1985; 22:637-638.
- De Prost Y, Geoffroy G, Rault G, Teillac D. Laron's syndrome with clinical appearance of the so-called Michelin baby. Ann Dermatol Venereol. 1984; 111:751-752.
- Cooper CS, Noh PH, Zderic SA, et al. Abnormal testicular histology in Michelin tire syndrome. Clin Dysmorphol. 2001; 10:75-76.
- Bass HN, Caldwell S, Brooks BS. Michelin tire baby syndrome: familial constriction bands during infancy and early childhood in four generations. Am J Med Genet. 1993; 45:370-372.
- Sardana K, Mendiratta V. Spontaneously improving Michelin tire baby syndrome. Pediatr Dermatol. 2003; 20:150-152. Review.
- Wallach D, Soria M, Saurat JH. Naevus musculaire generalise avec aspect clinique de bébé Michelin associé à une mastocytose cutanée. Ann Dermatol Venereol. 1980; 107:923-927.
- Larralde M, Santos A, Kien C. Bebé Michelin: presentación de un caso. Dermatol Pediatr Lat. 2003; 1:42-45.
- Kondoh T, Eguchi J, Hamasaki Y, Doi T, Kinoshita E, Matsumoto T, et al. Hearing impairment, undescended testis, circumferential skin creases and mental handicap (HITCH) syndrome: A case report. Am J Med Genet. 2004; 125:290-292.

ANOMALÍA DE DUANE: DESCRIPCIÓN Y GUÍA ANTICIPATORIA

J. Mendioroz^{1,2}, E. Bermejo^{1,2}.

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

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

Summary

Duane anomaly is a congenital form of strabismus clinically characterized by a non-progressive ophthalmoplegia that hinders the ability to move the affected eyes horizontally outward and/or inward. Furthermore, the ocular globe retracts into the orbit, and the palpebral fissure narrows when adduction is attempted. This anomaly is caused by a primary disturbance in the development of the III, IV and VI cranial nerves that leads to an aberrant innervation of the extraocular muscles. The frequency of this anomaly in the general population accounts for 0.1%, and represents around 1-5% of the cases with congenital strabismus. Duane anomaly can be isolated or associated with other congenital anomalies as a part of several syndromes. Most cases are sporadic but some patterns with dominant autosomal inheritance have been reported. The diagnosis of Duane anomaly is not easy in newborns, and patients with congenital strabismus must be followed up to make the diagnosis. In this article we describe the clinical characteristics of the Duane anomaly and we provide an anticipatory guidance that may be useful in clinical practice.

Introducción

La anomalía de Duane (AD) es una forma de estrabismo congénito caracterizada por una oftalmoplegia horizontal no progresiva que impide realizar completamente tanto la abducción como la adducción ocular. Esta anomalía fue inicialmente descrita como síndrome a principios del siglo XX¹⁻⁵. Sin embargo, fue Duane⁶ quien, recapitulando los trabajos anteriores, resumió los hallazgos clínicos y sugirió varias teorías para explicar su patogenia y pautas de tratamiento.

Desde el punto de vista anatómico, existen 6 músculos extraoculares encargados de los movimientos del globo ocular: recto superior, recto inferior, recto lateral, recto medial, oblicuo superior y oblicuo inferior. La mirada se dirige hacia arriba por la acción del recto superior con una pequeña contribución del oblicuo inferior. El movimiento hacia abajo se produce por la acción del recto inferior con una ligera contribución del oblicuo superior. La abducción es posible por la contracción del músculo recto lateral y la adducción por la del recto medial. La rotación medial del ojo se produce por la acción del músculo superior oblicuo y del recto superior, y la rotación lateral se debe a la acción del oblicuo inferior y del recto inferior.

Todos estos músculos están inervados por tres pares craneales: el par III, u oculomotor, que inerva los músculos rectos laterales; el par IV, o troclear, que controla a los múscu-

los oblicuos superiores; y el par VI, o *abducens*, que inerva al resto de la musculatura extraocular.

En la actualidad, el estrabismo no se considera un problema de especial gravedad, ni en el recién nacido ni en edades más avanzadas, al tener un tratamiento relativamente sencillo, incluso cuando es necesaria una intervención quirúrgica para su corrección. En los recién nacidos, la exploración oftalmológica puede ser complicada, por lo que el estrabismo ha de confirmarse en etapas más avanzadas. Sin embargo, en la exploración neonatal sí se pueden encontrar indicios que pueden alertar acerca de la presencia de la AD. El diagnóstico precoz de la AD es importante puesto que, si no se trata adecuadamente, puede producir ambliopía, que es un defecto visual permanente. En este artículo se revisan las características clínicas y el diagnóstico diferencial de la AD y se ofrece una guía anticipatoria que puede ser de ayuda en la práctica clínica.

Características de la AD

La AD es una forma de estrabismo producida por una alteración primaria del núcleo *abducens* del tronco cerebral, que da lugar a una oftalmoplegia horizontal no progresiva. Se manifiesta desde el nacimiento y los pacientes afectados no pueden realizar completamente ni la abducción ni la adducción ocular. Pero lo más llamativo es que al intentar rea-

lizar el movimiento de adducción, el ojo se retrae dentro de la órbita y se produce un estrechamiento de las fisuras palpebrales. Los pacientes afectados desarrollan estrabismo y ambliopía pero tienen una agudeza visual normal.

Se estima que la prevalencia de la AD en la población es de 1 de cada 1000 personas⁷ y que entre el 1 y el 5% de los niños en los que se diagnostica estrabismo tienen AD. Hasta un 80% de los pacientes tienen afectación unilateral, implicando con más frecuencia al ojo izquierdo, aunque existen casos bilaterales con afectación desigual en ambos ojos. Es más frecuente en mujeres (60% de los casos) que en hombres⁸. Alrededor del 46% de los individuos con AD presentan otro tipo de anomalías congénitas asociadas que afectan especialmente al oído, riñón, corazón, extremidades superiores y esqueleto axial⁹. Entre los casos con múltiples defectos congénitos, se han podido identificar algunos síndromes.

Diagnóstico clínico y clasificación

Aunque el defecto ocular está presente en el momento del nacimiento, el diagnóstico de la AD suele hacerse en torno a los diez años de vida y se basa en las manifestaciones clínicas. La AD se puede observar principalmente con el movimiento de adducción ocular, cuya limitación va acompañada de una retracción del globo hacia el fondo de la órbita y de un estrechamiento de la fisura palpebral.

A lo largo del tiempo se han establecido distintas clasificaciones de la AD, siendo la propuesta por Huber¹⁰ la más utilizada en la actualidad. En esta clasificación, basada en estudios electromiográficos, se establecen tres tipos clínicos: el tipo I se caracteriza por una limitación marcada de la abducción; el tipo II presenta una limitación de la adducción menos importante que en el tipo anterior; en el tipo III están limitadas tanto la abducción, como la adducción

aunque la primera en mayor medida. En la Tabla 1 se resumen las principales características clínicas de cada uno de los tres tipos.

Patogenia

Aunque existen varias teorías para explicar cómo se produce la AD, recientemente¹¹ se ha demostrado que se produce por una alteración del desarrollo embrionario entre la 3ª y la 8ª semana de gestación, momento en el cual se están desarrollando los pares craneales y los músculos orbitarios. La musculatura extrínseca del ojo se forma por la condensación del mesodermo en torno a la órbita, formando una gran masa única, que va a ser inervada sólo por el tercer par craneal. Posteriormente, esta masa muscular inicial se va a diferenciar en los distintos músculos y será inervada por los pares IV y VI. Se postuló¹² que si la rama del abducens, que controla al músculo recto lateral, no se desarrollaba correctamente, ésta podía ser inervada por una rama aberrante del nervio oculomotor, dando lugar a una conexión nerviosa anómala. Los estudios electromiográficos¹³ y las pruebas de imagen realizadas en pacientes afectados con AD muestran que tienen una co-activación de los músculos recto y medial del ojo, debida a una inervación incorrecta, que da lugar a la retracción del globo dentro de la órbita. En la RMN de la mayoría de las personas afectadas, se detecta una ausencia del VI par craneal y el músculo recto lateral está alterado. De hecho, al menos una subcategoría de la AD se produce por una alteración en el desarrollo de las motoneuronas del núcleo *abducens*¹³. En un estudio reciente¹¹ se ha demostrado que al menos uno de los subtipos de la AD, el *DURS2* (acrónimo de *Duane Retraction Syndrome* tipo 2), se produce por mutaciones en el gen *CHN1*, responsable, en parte, de la inervación de la musculatura extraocular. En embriones de pollo portadores de una deficiencia

TABLA 1

FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS DISTINTOS TIPOS DE AD

TIPO	PORCENTAJE APROXIMADO DEL TOTAL DE CASOS (%)	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
I	70-80	Incapacidad para la abducción, adducción normal o con una mínima alteración, esotropía con la cabeza recta. Desviación de la mirada hacia arriba o hacia abajo al intentar la adducción del ojo afectado. En la adducción se produce retracción ocular y estrechamiento de la fisura palpebral.
II	7	Incapacidad para la adducción, abducción normal o con una mínima alteración, exotropía del ojo afectado. Marcada desviación de la mirada hacia arriba. En adducción, retracción ocular y estrechamiento de la fisura palpebral.
III	15	Incapacidad tanto para la adducción como para la abducción. En adducción, retracción ocular y estrechamiento de la fisura palpebral.

en este gen, se ha observado una sobre-expresión de la proteína que codifica, una alfa2-quimaerina, y que los axones de las motoneuronas encargadas de inervar los músculos extraoculares no llegaban correctamente a su destino. De ello se deduce que dicha proteína puede ser crítica en el desarrollo de la función oculomotora y que es necesaria para guiar los axones de las motoneuronas corticales hasta el músculo concreto que deben inervar.

Causas conocidas de la AD

1. Genéticas

La AD en su forma de presentación aislada, se hereda de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta (OMIM 126800; OMIM 604356). Se han identificado dos localizaciones génicas en cromosomas distintos, que se han denominado *DURS1* y *DURS2* en relación con el acrónimo de “**D**uane **R**etraction **S**ndrome (DURS)”.

DURS1 se sitúa en el cromosoma 8, región 8q13, y su alteración da lugar a un “síndrome de genes contiguos”, ya que puede producir manifestaciones clínicas muy distintas, dando lugar al fenotipo del Síndrome Branquio-Oto-Renal, a la AD aislada, o con una forma dominante de hidrocefalia asociada a aplasia de trapecio (OMIM 600257)¹⁴. Esta región cromosómica suele tener rearrreglos complejos que, desde el punto de vista citogenético, pueden parecer simples deleciones, inserciones o duplicaciones. Se considera que estos rearrreglos podrían afectar a alguno de los genes implicados en el desarrollo ocular. La región donde podría situarse el gen está acotada actualmente entre los marcadores D8S553 y D8S1767¹⁵ aunque, hasta la fecha no se ha determinado cuál es el gen concreto que produce la AD. Actualmente, el gen *EYA1*, que es necesario para el desarrollo correcto del globo ocular, se postula como uno de los posibles genes candidatos.

DURS2, situado en la región 2q31, se considera responsable de la otra forma de la AD que se presenta sin asociarse a otras anomalías. En un estudio muy reciente¹¹, se ha demostrado que esta forma de la AD se produce por mutaciones en el gen *CHN1*, que está situado en esta región.

2. Causas no genéticas

La parálisis de los pares craneales además de por causas genéticas, puede producirse por lesiones traumáticas, inflamatorias, vasculares, infecciosas o tumorales. En este sentido, una compresión mecánica que afecte a los nervios responsables de la motilidad ocular, puede dar lugar también

a la AD. De hecho, se han descrito casos de AD en adultos debida a la existencia de meningiomas afectando el nervio óptico¹⁶ y a metástasis orbitales de tumores no localizados en esa zona¹⁷. En niños, se ha observado la presencia de AD en pacientes con el espectro óculo-aurículo-vertebral, como consecuencia de la compresión nerviosa por los quistes dermoides característicos de esta entidad¹⁸, así como en un paciente con un ependimoma del 4º ventrículo¹⁹. Por otro lado, se ha descrito un caso de AD en un paciente con S. de Wildervanck aparentemente producido por la infección prenatal por rubéola²⁰. La AD se observó también en su día como consecuencia de la exposición prenatal a Talidomida²¹.

Diagnóstico diferencial de la AD

1. Cuando se presenta aislada

La AD en pacientes que no tienen otras malformaciones (AD aislada), debe ser diferenciada de otras formas de estrabismo. Si la mala alineación de los ojos no depende de la dirección de la mirada conjugada, se trata de un caso de *estrabismo común*. Cuando no es posible la abducción pero no hay retracción del globo ocular con estrechamiento de la fisura palpebral, estamos ante un caso de *parálisis del VI par craneal*. Cuando el niño tiene limitada tanto la mirada vertical como la horizontal y adopta posiciones anormales de la cabeza a la hora de enfocar visualmente los objetos, puede tener una *fibrosis congénita de los músculos extraoculares*, y si presenta como rasgo añadido oligodactilia y/o sindactilia postaxial en ambas manos, el diagnóstico más probable es el de Síndrome de Tugel. En los casos en que la limitación de los movimientos oculares horizontales se acompañan de escoliosis progresiva, hay que considerar el diagnóstico de *parálisis de la mirada horizontal con escoliosis progresiva*. Los estudios de neuroimagen realizados en este último caso, muestran que tanto los axones de las neuronas motoras como de las sensoriales que comunican la corteza con la médula espinal, no se cruzan normalmente en la línea media.

Otras formas menos frecuentes que también deben de tenerse en cuenta para el diagnóstico diferencial oftalmológico de la AD son la *apraxia oculomotora congénita*, el *Síndrome de Brown* y la *exotropía/esotropía congénita*.

2. Cuando la AD se presenta junto a otros defectos congénitos

Cuando la AD forma parte de un cuadro polimalformativo, es necesario hacer una evaluación clínica global, para

determinar si el conjunto de defectos corresponde a algún síndrome, porque ello va a determinar el manejo clínico, pronóstico y riesgo de recurrencia familiar.

En la tabla 2 se describen las características clínicas del conjunto de entidades malformativas que más frecuentemente presentan AD entre sus manifestaciones clínicas. En la tabla 2 también se indican los genes responsables y el modelo de herencia de cada una de ellas. No obstante, para mayor claridad, se detallan varios tipos de alteraciones asociadas a la AD, agrupados por las características clínicas que mejor permiten su diferenciación.

AD y afectación de extremidades

La detección de la AD, uni o bilateral, en un niño con malformaciones del segmento radial, que pueden ir desde la hipoplasia tenar y/o hipoplasia/aplasia de pulgares hasta la hipoplasia/aplasia de radio con acortamiento y desviación radial del antebrazo, obligan a descartar las entidades producidas por mutaciones del gen *SALL4*, como son el *Síndrome Duane-anomalías de radio*, el *Síndrome de Okishiro*, el *acro-reño ocular* y el *Síndrome Oto-oculo-radial*. Deben sospecharse también alteraciones de este gen en los pacientes que presenten, además de la AD, anomalías renales, imperforación anal y/o sordera. En el caso del síndrome oto-oculo-radial hay que recordar que los afectados pueden tener además trombocitopenia.

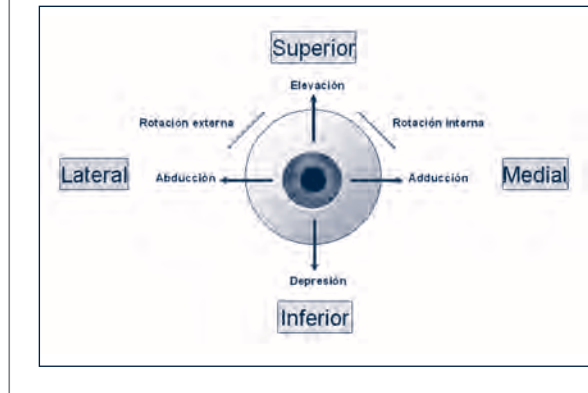
Estas entidades comparten algunas características clínicas con el síndrome de Holt-Oram (OMIM 142900), que es producido por mutaciones en el gen *TBX5*. Se trata también de un síndrome de herencia autosómica dominante con alta penetrancia y gran variabilidad fenotípica, incluso intrafamiliar. Sin embargo, no se ha descrito la AD en los pacientes con Síndrome de Holt-Oram ni tampoco en otros síndromes producidos por alteraciones de otros genes de la familia T-box, como el Síndrome Cúbito-Mamario (OMIM 181450), la deficiencia de ACTH (hormona adenocorticotropa, OMIM 201400), o el Síndrome de Fisura Palatina con Ankiloglosia (OMIM 303400). Por tanto, la AD puede ser clave para el diagnóstico diferencial con estas entidades y para orientar los estudios moleculares.

El gen *SALL4* interviene, entre otras funciones, en el correcto establecimiento de las sinapsis entre ojo y cerebro junto a otros genes (*PHOX2A*, *KIF21A*, *ROBO3* y *HOXA1*), algunos de ellos relacionados también, como se detallará más adelante, con la presencia de la AD²².

AD y sordera

La AD asociada a sordera neurosensorial puede deberse a alteraciones del gen *HOXA1* además de a mutaciones del gen *SALL4*. Las mutaciones del *HOXA1* dan lugar al Síndrome de *Bosley-Salih-Alorainy/disgenesia cerebral de Atha-*

FIGURA 1. Términos empleados para definir los movimientos oculares respecto al eje facial.



baskan (OMIM 601536), de grave afectación cerebral. Por tanto, deben sospecharse alteraciones de este gen en los pacientes con AD que tengan retraso mental o trastornos producidos por una inervación muscular deficiente (hipoventilación pulmonar, parálisis facial, parálisis de las cuerdas vocales, disfagia). Por otro lado, se han relacionado mutaciones de este gen con una mayor susceptibilidad para el autismo²³, por lo que puede ser interesante estudiar sus variaciones en los niños autistas con AD. Además, se han encontrado mutaciones de este gen en pacientes con hipoplasia unilateral de carótidas, por lo que algunos autores postulan que es necesario realizar una cuidadosa exploración vascular en los pacientes con AD²⁴.

La AD también puede asociarse a sordera neurosensorial como consecuencia de alteraciones del gen *EYA1*, situado en la región 8q13.3. Las mutaciones de este gen dan lugar al *Síndrome Branquio-Oto-renal* (BOR) tipo 1. Sin embargo, los pacientes afectados por dicho síndrome tienen fístulas branquiales y defectos renales que no se describen en los casos descritos anteriormente con mutaciones del gen *HOXA1*. Otras formas alélicas de esta entidad son el *Síndrome Branchio-ótico* (BO) y el *Oto-facio-cervical* (OFC), en las que no hay alteraciones renales.

Por último, la sordera asociada a la AD está también presente en el *Síndrome de Wildervanck* o *Cervico-Óculo-Acústico*. Esta puede ser neurosensorial pero, a diferencia de las alteraciones producidas por mutaciones del gen *HOXA1*, puede ser también conductiva o mixta. El diagnóstico diferencial puede hacerse gracias a que los pacientes tienen una inteligencia normal y a la presencia de la anomalía de Klippel-Feil, consistente en la fusión de las vértebras cervicales, que no aparece en las mutaciones del gen *HOXA1* ni tampoco en el BOR. La mayoría de los casos del Síndrome de Wildervanck son esporádicos y la frecuencia es mu-

cho mayor en mujeres, por lo que se especula con la posibilidad de que podría tener un modo de herencia dominante ligada al X que fuera letal en los varones.

AD y afectación de otros sistemas

En los casos en los que la AD se presente asociada a blefarofimosis, ptosis, epicanthus inverso, dismorfia facial (puente nasal ancho, paladar ojival) y alteraciones oculares (microftalmía, coloboma, esotropía y nistagmus) debe de sospecharse el Síndrome de Blefarofimosis, Ptosis y Epicanthus inverso (BPES). La forma más frecuente de este síndrome, el tipo I, produce además alteraciones del aparato genital femenino, en especial hipoplasia uterina y atrofia ovárica, que dan lugar a infertilidad y amenorrea secundarias. Dicho subtipo se produce por mutaciones del gen *FOXL2*, situado en la región 3q22-q23, cuya expresión es mayor en el mesénquima de los párpados del embrión en desarrollo y en los folículos del ovario de animales adultos²⁵.

La AD puede presentarse también dentro del espectro Óculo-Aurículo-Vertebral, que es fácilmente reconocible por la microsomía hemifacial. Si bien la mayoría de estos casos son esporádicos, algunos tienen herencia autosómica dominante, por lo que estaría recomendado estudiar cuidadosamente a los familiares de los afectados.

Se ha descrito también la asociación de la AD con displasia del bulbo olfatorio y de genitales, resultando en anosmia e hipogonadismo hipogonadotrópico en el paciente, en una de las formas del Síndrome de Kallmann (OMIM 147950).

AD y alteraciones cromosómicas

Se han descrito casos con AD en diversas alteraciones cromosómicas, como la delección de la región 22q11.2²⁶, la delección "de novo" 1q42-q43²⁷, la delección 4q27-q31²⁸, y en algún caso de monosomía 1p36²⁹. Por ello, debe plantearse la realización del estudio citogenético en los casos en que la AD se presenta asociada a otros defectos y en los que se han descartado todos los cuadros anteriores.

Guías anticipatorias

La detección de estrabismo marcado, tanto en neonatos como en pacientes en edad pediátrica, obliga a excluir la posibilidad de se trate de la AD. El diagnóstico de esta anomalía en pacientes mayores es relativamente sencillo, y no requiere medios sofisticados de exploración oftalmológica ya que basta con hacer una cuidadosa exploración de

TABLA 2

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA AD CON DIFERENTES ENTIDADES CON DEFECTOS MÚLTIPLES

NOMBRE DE LA ENTIDAD	GEN RESPONSABLE	LOCALIZACIÓN	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES	MODO DE HERENCIA
Síndrome de Okhiro	<i>SALL4</i>	8q13	Malformaciones radiales, hipoplasia tenar y/o hipoplasia/aplasia de pulgares, pulgares trifalángicos, polidactilia preaxial, sordera, anomalías renales y ano imperforado.	AD
Síndrome Oto-oculo-radial	<i>SALL4</i>	8q13.3	Malformaciones radiales, hipoplasia tenar y/o hipoplasia/aplasia de pulgares, pulgares trifalángicos, polidactilia preaxial y trombocitopenia	AD
Disgenesia cerebral de Athabaskan	<i>HOXA1</i>	7p15.3	Sordera neurosensorial, retraso mental, parálisis facial, parálisis de las cuerdas vocales, defectos cardíacos, anomalías craneofaciales	AR
Síndrome Branquio Oto Renal tipo 1	<i>EYA1</i>	8q13.3	Sordera neurosensorial o conductiva, defectos del oído externo y/o interno, fistulas o quistes branquiales, aplasia/hipoplasia renal	AD
Síndrome de Wildervanck	<i>NE</i>	NE	Sordera neurosensorial, conductiva o mixta, anomalía de Klippel-Feil	Esporádico
Síndrome de Blefarofimosis Ptosis Epicanthus Inverso tipo 1	<i>FOXL2</i>	3q22-q23	Malformaciones del conducto lagrimal, dismorfias faciales (puente nasal ancho, paladar ojival, orejas de implantación baja o displásica), alteraciones oculares (microftalmía, coloboma, esotropía y nistagmus), en mujeres, alteraciones del aparato genital (hipoplasia uterina y atrofia ovárica).	AD
Espectro Goldenhar	<i>NE</i>	NE	Microsomía hemifacial, deformidades del oído externo, coloboma de párpados, defectos cardíacos, anomalías vertebrales y alteraciones del SNC	Esporádico
Síndrome de Kallmann tipo 2	<i>FGFR1</i>	8p11.2-p11.1	Displasia del bulbo olfatorio, alteraciones genitales, hipogonadismo hipogonadotrópico, anomalías craneofaciales.	AD

la motilidad ocular para observar sus características. Sin embargo, el diagnóstico en recién nacidos resulta complicado debido a la falta de colaboración. Sin embargo, cuando se observa estrabismo en el recién nacido o en el paciente pediátrico de corta edad, se debe tratar de determinar el tipo de estrabismo, ya que si fuera una AD y no se instaura el tratamiento adecuado, se puede desarrollar ambliopía, que es un defecto visual permanente.

Aunque la AD aislada se presenta con más frecuencia de forma esporádica, existen también casos familiares que se heredan de forma autosómica dominante, por lo que es importante realizar una historia familiar completa.

Una vez diagnosticada la AD, se debe realizar una exploración física completa para determinar si el niño presenta otros defectos congénitos, ya que ello puede conducir al diagnóstico de alguno de los síndromes en los que se presenta la AD. Es importante explorar adecuadamente las manos del paciente ya que la afectación radial producida por las mutaciones del gen *SALL4* puede ser mínima. Si la exploración física resulta ser normal, hay que descartar mediante las pruebas oportunas que el niño tenga alteraciones internas, en especial, renales, vertebrales y cardíacas. De especial importancia es la detección de otro de los problemas que con frecuencia se asocian a la AD, como es la sordera para instaurar cuanto antes las medidas oportunas para su tratamiento.

Una vez identificados los defectos asociados a la AD, las siguientes directrices pueden ayudar al diagnóstico:

- La detección, junto a la AD, de defectos en las extremidades, sordera, alteraciones renales y/o del ano debe hacer sospechar una posible mutación del gen *SALL4*.
- La AD acompañada de sordera y retraso mental debe hacer sospechar una mutación del gen *HOXA1*.
- La AD asociada a sordera y a fístulas o quistes branquiales, debe hacer sospechar un Síndrome BOR.
- La AD con alteraciones vertebrales, debe hacer sospechar un Síndrome de Wildervanck.
- La AD junto a alteraciones craneofaciales, se observa en el Síndrome BPES y en el espectro Goldenhar
- La AD, anosmia e hipogonadismo son indicativos del Síndrome de Kallman.

Tanto si las manifestaciones clínicas del niño con AD encajan o no en alguno de los síndromes descritos, siempre debería realizarse un estudio citogenético de alta resolución y, en su caso, con técnicas de citogenética molecular.

Hay que tener en cuenta también que las parálisis oculomotoras, como la AD, pueden ser, en casos excepcionales, un signo de la presencia de tumores y aneurismas intracraneales, por lo que sería necesario descartarlos.

En resumen, una vez diagnosticada la AD, los pasos que se deben seguir son:

- 1) Examen físico general en busca de anomalías asociadas.
- 2) En el caso de que existiesen otros defectos congénitos, realizar el diagnóstico diferencial con, al menos, los síndromes especificados en la tabla 2.
- 3) Si hay otros defectos congénitos, siempre debe realizarse estudio cromosómico y, si es posible, molecular
- 4) Realización de una RMN de la órbita y cerebro para descartar, la presencia de masas o aneurismas que estuvieran afectando a la motilidad ocular.
- 5) Realización de una cuidadosa historia familiar.

En cuanto a los controles periódicos, en todos los casos de estrabismo al nacimiento, se deberán hacer exploraciones oftalmológicas rutinarias cada tres/seis meses, durante los primeros años de vida. En los niños mayores de 12 años y los casos ya intervenidos, revisiones anuales o bi-anuales para vigilar la evolución.

El pronóstico de los casos con AD va a depender tanto del tipo, como del momento en el que se hace el diagnóstico, y de si hay otros defectos congénitos. Los errores de refracción se corrigen con lentes de contacto y la ambliopía con la oclusión del ojo sano. La detección precoz del defecto visual aumenta la probabilidad de que el afectado responda bien al tratamiento y mejora su pronóstico. Sin embargo, en los pacientes que necesitan mantener la cabeza en posiciones anómalas para conseguir una visión binocular (hasta un 30% de los afectados), hay que plantearse la opción del tratamiento quirúrgico o con toxina botulínica, una vez corregidos previamente los defectos de refracción, la anisometropía y la ambliopía. La intervención sobre los músculos de la órbita, no elimina el defecto congénito de inervación responsable de la AD, por lo que los movimientos oculares anormales persistirán pese al tratamiento, pero sí va a mejorar la posición de la cabeza en un importante porcentaje de los casos. La intervención puede realizarse en cualquier momento, pero se recomienda esperar a que el niño tenga 4-5 años, ya que en ese momento puede cooperar más fácilmente y su sistema visual está más preparado para soportar las complicaciones de la intervención quirúrgica, como la disrupción temporal de la visión binocular.

Finalmente, en lo que respecta a los estudios moleculares posibles, hoy en día sólo existe la posibilidad de realizar la confirmación de mutaciones del gen *SALL4*. El estudio de las alteraciones de la región *DURS2* y de los demás genes descritos se realiza exclusivamente dentro del ámbito de la investigación experimental.

Laboratorios donde se estudian algunas de las mutaciones relacionadas con la AD y/o los cuadros con otros defectos en los que aparece

Laboratorios para el diagnóstico molecular de la AD

Children's Hospital Boston

Engle Laboratory
Boston, MA (EEUU)
http://www.childrenshospital.org/cfapps/research/data_admin/Site339/mainpageS339P0.html

Laboratorios europeos para el diagnóstico molecular de las mutaciones del gen SALL4

Unidad de Genética molecular

Hospital Ramón y Cajal.
Pabellón docente. Crtra. de Colmenar km. 9
28034 MADRID (ESPAÑA)
Tel: 913368541/42
Dr. Felipe Moreno. e-mail: fmoreno.hrc@salud.madrid.org

Nottingham Regional Molecular Genetics Service

Molecular Genetics Department - Centre for Medical Genetics
Nottingham University Hospitals NHS Trust (City Hospital)
Hucknall Road
NOTTINGHAM NG5 1PB (REINO UNIDO)

Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire

Pôle de biologie pathologie - Hormonologie, Métabolisme-Nutrition, Oncologie
CHRU - Eurasanté
59037 LILLE CEDEX (FRANCIA)

Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Klinische Genetica, sectie DNA-diagnostiek
Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
Dr. Molewaterplein 50
3015 GE ROTTERDAM (HOLANDA)

Praxis für Humangenetik Freiburg - Prof. Dr. med. Jürgen Kohlhase

Praxis für Humangenetik / Center for Human Genetics Freiburg
Heinrich-von-Stephan-Str. 5
79100 FREIBURG (ALEMANIA)

Abteilung Molekulargenetik

Institut für Medizinische Genetik
Charité - Universitätsmedizin Berlin (CVK)
Augustenburger Platz 1
13353 BERLIN (ALEMANIA)

Para más información sobre centros donde se realizan diagnósticos moleculares:

<http://www.orpha.net>
<http://www.eddnl.com>
<http://www.genetests.org>

Definiciones de términos relacionados con la AD

- **Abducción:** movimiento ocular lateral alejándose del plano medio. Mirada hacia el lado contrario de la nariz.
- **Adducción:** movimiento ocular lateral acercándose del plano medio. Mirada hacia la nariz.
- **Ambliopía (ojo vago):** Disminución de la agudeza visual de un ojo, sin que exista una lesión orgánica que la justifique. Sus causas más comunes son el estrabismo, la hipermetropía, la miopía y el astigmatismo. El ojo más usado se vuelve dominante y tiene una visión normal, mientras que el ojo no favorecido es ignorado por el cerebro para evitar un conflicto entre las imágenes diferentes percibidas por ambos ojos. En consecuencia, el sistema visual del ojo no preferido no se desarrolla de manera apropiada en el cerebro.
- **Esotropía (estrabismo convergente o interno):** Forma de no alineación ocular caracterizada por la convergencia excesiva de los ejes visuales, que produce la apariencia de "ojos cruzados".
- **Estrabismo:** desviación del alineamiento de un ojo en relación al otro, que impide que fijen la mirada en un mismo punto, lo que ocasiona una visión binocular incorrecta que puede afectar a la percepción de la profundidad
- **Exotropía (estrabismo divergente o externo):** Ausencia de alineación ocular en la que los ejes visuales divergen.

Agradecimientos

A la Dra. María Luisa Martínez-Frías por sus enriquecedores comentarios y sugerencias durante la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Sinclair WW. Abnormal associated movements of the eyelids. *Ophthalmol Rev.* 1895;14:307.
2. Bahr K. Vorstellung eines Falles von eigenartiger Muskelanomalie eines Auges. *Ber Dtsch. Ges Ophthalmol.* 1896;25:334.
3. Stilling J, Bergmann JF. Untersuchungen über die Entstehung der Kurzsichtigkeit. *Wiesbaden.* 1887;13.
4. Turk S. Bemerkungen zu einem Falle von Retraction des Auges. *Cbl Pract Augenheilk.* 1899;23:14.
5. Wolff J. The occurrences of retraction movements of the eyeball together with congenital defects in the external ocular muscles. *Arch Ophthalmol.* 1900;29:297.
6. Duane A. Congenital deficiency of abduction associated with impairment of adduction, retraction movements, contractions of the palpebral fissure and oblique movements of the eye. *Arch. Ophthalmol.* 1905;34:133-159.
7. Appukuttan B, Gillanders E, Juo SH, Freas-Lutz D, Ott S, Sood R, Van Auken A, Bailey-Wilson J, Wang X, Patel RJ, Robbins CM, Chung M, Annett G, Weinberg K, Borchert MS, Trent JM, Brownstein MJ,

- Stout JT. Localization of a gene for Duane retraction syndrome to chromosome 2q31. *Am J Hum Genet.* 1999;65:1639-1646.
8. Mohan K, Sharma A, Pandav SS. Differences in epidemiological and clinical characteristics between various types of Duane retraction syndrome in 331 patients. *J AAPOS.* 2008;Aug 22.
 9. Wabbels BK, Kohlhasse J, Lorenz B. Clinical and molecular genetic findings in isolated sporadic Duane syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2004;22:849-53.
 10. Huber A. Electrophysiology of the retraction syndromes. *Br J Ophthalmol.* 1974;58(3):293-300.
 11. Miyake N, Chilton J, Psatha M, Cheng L, Andrews C, Chan WM, Law K, Crosier M, Lindsay S, Cheung M, Allen J, Gutowski NJ, Ellard S, Young E, Iannaccone A, Appukuttan B, Stout JT, Christiansen S, Ciccarelli ML, Baldi A, Campioni M, Zenteno JC, Davenport D, Mariani LE, Sahin M, Guthrie S, Engle EC. Human CHN1 mutations hyperactivate alpha2-chimaerin and cause Duane's retraction syndrome. *Science.* 2008;321(5890):839-43.
 12. Gurwood AS, Terrigno CA. Duane's retraction syndrome: literature review. *Optometry.* 2000;71(11):722-6.
 13. Kim JH, Hwang, JM. Presence of the abducens nerve according to the type of Duane's retraction syndrome. *Ophthalmology.* 2005;112:109-113.
 14. Vincent C, Kalatzis V, Compain S, Levilliers J, Slim R, Graia F, de Lurdes Pereira M, Nivelon A, Croquette MF, Lacombe D, Vigneron J, Helias J, Broyer M, Callen DF, Haan EA, Weissenbach J, Lacroix B, Bellane-Chantelot C, Le Paslier D, Cohen D, Petit C. A proposed new contiguous gene syndrome on 8q consists of branchio-oto-renal (BOR) syndrome, Duane syndrome, a dominant form of hydrocephalus and trapeze aplasia; implications for the mapping of the BOR gene. *Hum Molec Genet.* 1994;3:1859-1866.
 15. Calabrese G, Stuppia L, Morizio E, Franchi PG, Pompetti F, Mingarelli R, Marsilio T, Rocchi M, Gallenga PE, Palka G, Dallapiccola B. Detection of an insertion deletion of region 8q13-q21.2 in a patient with Duane syndrome: implications for mapping and cloning a Duane gene. *Europ J Hum Genet.* 1998;6:187-193.
 16. Rohr J, Gauthier G. Bilateral meningiomas of the optic nerves associated with partial unilateral Duane's syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 1984;140(11):637-41.
 17. Kivlin JD, Lundergan MK. Acquired retraction syndrome associated with orbital metastasis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1985;22(3):109-12.
 18. Verma MJ, Faridi MM. Ocular motility disturbances (Duane retraction syndrome and double elevator palsy) with congenital heart disease, a rare association with Goldenhar syndrome--a case report. *Indian J Ophthalmol.* 1992;40(2):61-2.
 19. Brodsky MC, Boop FA. Fourth ventricular ependymoma in a child with Duane retraction syndrome. *Pediatr Neurosurg.* 1997;26(3):157-9.
 20. Salmon D, Glatt P, Raspiller A, Reny A. Wildervanck's syndrome and congenital rubella. *Rev Otoneuroophthalmol.* 1979;51(2):173-7.
 21. Miller MT. Thalidomide embryopathy: a model for the study of congenital incontinent horizontal strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1991;89:623-74.
 22. Tischfield MA, Chan WM, Grunert JF, Andrews C, Engle EC. HOXA1 mutations are not a common cause of Duane anomaly. *Am J Med Genet.* 2006;140A:900-902.
 23. Ingram JL, Stodgell CJ, Hyman SL, Foglewicz DA, Weitkamp LR, Rodier PM. Discovery of allelic variants of HOXA1 and HOXB1: genetic susceptibility to autism spectrum disorders. *Teratology.* 2000;62:93-405.
 24. Bosley TM, Salih MA, Alorainy IA, Oystreck DT, Nester M, Abu-Amero KK, Tischfield MA, Engle EC. Clinical characterization of the HOXA1 syndrome BSAS variant. *Neurology.* 2007;69(12):1245-53.
 25. Cocquet J, Pailhoux E, Jaubert F, Servel N, Xia X, Pannetier M, De Baere E, Messiaen L, Cotinot C, Fellous M, Veitia RA. Evolution and expression of FOXL2. (Letter) *J Med Genet.* 2002; 39:916-922.
 26. Versteegh FG, von Lindern JS, Kemper J, Eichhorn E, Simonsz HJ, Wouters CH. Duane retraction syndrome, a new feature in 22q11 deletion syndrome? *Clin Dysmorphol.* 2000; 9:135-7.
 27. Kato Z, Yamagishi A, Kondo N. Interstitial deletion of 1q42.13-q43 with Duane retraction syndrome. *J AAPOS.* 2007;11:62-4.
 28. Chew CK, Foster P, Hurst JA, Salmon JF. Duane's retraction syndrome associated with chromosome 4q27-31 segment deletion. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:807-9.
 29. Neal J, Apse K, Sahin M, Walsh CA, Sheen VL. Deletion of chromosome 1p36 is associated with periventricular nodular heterotopia. *Am J Med Genet A.* 2006;140(15):1692-5.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI POR DISOMIA UNIPARENTAL MATERNA Y UN CARIOTIPO CON UN CROMOSOMA MARCADOR EN MOSAICO

M^a Luisa Martínez-Fernández^{1,2}, Laura Rodríguez^{1,2}, Santiago López Mendoza³, M^a Isabel Aceña¹, Pablo Lapunzina^{2,4}, M^a Luisa Martínez-Frías^{1,2,5}.

¹ ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC),

Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

³ Servicio de Pediatría, Hospital Nuestra Señora de La Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

⁴ Servicio de Genética Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

⁵ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Summary

Title: Prader-Willi syndrome by maternal uniparental disomy and a karyotype with a marker chromosome in mosaic.

Prader-Willi syndrome (PWS) is a neurogenetic disorder that results from different abnormalities involving chromosome 15, which could have either a (q11-q13) paternal microdeletion, maternal uniparental disomy (UPD) or a defect of the imprinting centre.

Recently, it has been observed that the risk of UPD for any chromosome is increased when a supernumerary marker chromosome (SMC) is present. In fact, four mechanisms have been proposed to explain UPD in individuals carrying a SMC: 1) **Functional trisomy rescue**: In a trisomic zygote one of the three chromosomes undergoes a rearrangement to form a SMC, thereby reducing the chromosome complement to two. 2) **Postzygotic reduplication**: In a zygote which has inherited a SMC in place of the normal corresponding chromosome, a duplication of the normal chromosome homologue occurs to "rescue" the cell from aneuploidy. 3) **Postfertilisation error**: a postzygotic formation by either nondisjunction in early mitosis and subsequent reduction of the monosomic chromosome homologue or vice versa. 4) **Complementation**: fertilisation of a disomic gamete by a gamete having a SMC formed before, or during meiosis.

Here we present a malformed newborn girl who presented with arched palate, amimic facies, congenital hips laxity, right talus valgus, marked hypotonia, breathing difficulties and hyaline membrane requiring antibiotics treatment. Cytogenetic analysis on blood culture showed two cellular lines, one normal (93.2% of the cells) and the other with a SMC present in 6.8% of the cells (47, XX, +mar/46,XX). As the clinical features of the patient suggested the PWS, Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) analysis with the specific 15(q11-q13) region probe was performed, which gave normal results. However, the FISH and microsatellites analyses demonstrated that the SMC was derived from a chromosome 15, and the presence of maternal UPD for chromosome 15.

As far as we know, this is the seventh reported patient with PWS, generated by maternal UPD of the chromosomes 15 due to the presence of a SMC (15).

Therefore, we believe that is important to consider the increase risk of UPD in patients with a SMC, which is independent of the SMC origin and size, and the high implication for prenatal diagnosis.

Introducción

El síndrome de Prader-Willi (SPW) (OMIM: #176270) es un desorden neurogenético causado por distintos mecanismos que involucran al cromosoma 15¹. Fue identificado en 1956 por Prader, Labhart y Willi describiendo 14 pacientes con obesidad, hipogonadismo, criptorquidia, retraso mental e hipotonía². Desde entonces se han descrito una gran cantidad de pacientes cuyo fenotipo se ha expandido incluyendo: estatura corta, hiperfagia y alteraciones del comportamiento³, siendo un síndrome bien conocido tanto clínica, como genéticamente.

Alrededor del 70% de los casos de SPW se originan por microdelección de la región q11-q13 del cromosoma 15 de origen paterno y el 28% es debido a disomía uniparental (DUP) materna, en la que los dos cromosomas 15 provienen de la madre. El 2% restante son resultado de alteraciones del centro de imprinting³.

Ocasionalmente, en pacientes con clínica del SPW se han encontrado pequeños cromosomas extra derivados del cromosoma 15⁴, y se ha demostrado que la presencia de dicho cromosoma marcador aumentaba el riesgo de DUP materna produciendo el SPW^{1,4-8}.

El término cromosoma marcador extra, también llamado "cromosoma marcador supernumerario" o SMC (de sus siglas en inglés), se refiere a la presencia de un cromosoma de más pero estructuralmente anómalo, con un tamaño igual o menor a un cromosoma 20 de la misma metafase. Los SMCs no se pueden caracterizar mediante técnicas de bandas de citogenética convencional sino con técnicas de citogenética molecular, como la hibridación in situ con fluorescencia (FISH)¹. Su frecuencia en recién nacidos se ha estimado en alrededor del 0,043%⁹ y su origen es fundamentalmente de los cromosomas acrocéntricos (el 86% de los casos) aunque el 50% de ellos derivan del cromosoma 15¹⁰.

Los SMC suelen estar asociados a una gran variabilidad fenotípica debida, en primer lugar, a la cantidad de euromatina que puedan tener. De hecho, en los casos con SMC grandes y con euromatina es en los que se ha observado mayor repercusión fenotípica, mientras que en los casos con SMC pequeños, en pocas ocasiones se asocian a manifestaciones clínicas al estar restringidos sólo a heterocromatina¹¹. En segundo lugar, pueden presentarse en mosaico, por lo que variaciones en el porcentaje de células que contengan el SMC, van a ser determinantes para la repercusión clínica. Así, cuanto mayor sea la proporción de células que contienen el SMC, más alta será la probabilidad de afectación en los individuos portadores. Por último, se ha observado que la presencia de un SMC, independientemente de su tamaño, podría implicar un riesgo para la formación de DUP de los cromosomas homólogos de los que deriva dicho SMC, generando las manifestaciones clínicas propias de la DUP¹².

En este artículo se describe el caso de una niña cuyas manifestaciones clínicas al nacimiento hicieron sospechar el SPW, y cuyo cariotipo de alta resolución reveló un SMC muy pequeño y aparentemente sin euromatina, derivado de un cromosoma 15.

Caso Clínico

El propositus es una niña nacida a las 32 semanas de gestación, producto del embarazo de una madre de 43 años sana, desconociéndose los datos del padre. La recién nacida pesó 1.725g (3<p<25), tenía una talla de 46 cm (75<p<90) y un perímetro cefálico de 30 cm (p50). Presentó un Apgar al minuto de 4 y de 7 a los 5 minutos. En la exploración neonatal se observó paladar ojival, facies amímica, caderas laxas, pie derecho talo valgo, una marcada hipotonía generalizada por la que mantenía una postura en "libro abierto" y dificultad respiratoria con membrana hialina, siguiendo un tratamiento con surfactante y antibioterapia, y se mantuvo con oxígeno suplementario durante cuatro días.

Se realizó una biopsia muscular para estudio del metabolismo energético, cuyo resultado puso de manifiesto una disminución de la actividad de múltiples enzimas mitocondriales (complejo I+III, complejo II, SDH (+PMS), complejo III y complejo IV) así como disminución del contenido muscular de carnitina (total y libre). Al mes y 12 días de vida, mantenía constantes normales y correcta tolerancia a la alimentación oral, aunque persistía la marcada hipotonía y debilidad muscular.

Métodos

Para el diagnóstico citogenético de este caso, se realizaron varias técnicas comenzando por el análisis de los cromosomas de alta resolución (550-850 bandas). La marcada hipotonía que presentaba la paciente sugería la posibilidad de que tuviera un síndrome de Prader-Willi, por lo que se aplicaron técnicas de FISH con la sonda específica para la región del Prader-Willi/Angelman, que se encuentra en la región 15q11-q13.

Además, para la identificación del SMC se aplicaron técnicas de FISH con la sonda específica para los centrómeros del cromosoma 15, por ser uno de los cromosomas más frecuentes en la formación de SMCs.

Por último, para determinar la procedencia de los dos cromosomas 15 normales se utilizaron microsatélites polimórficos del cromosoma 15 de la región crítica de Prader-Willi/Angelman (D15S210, TK4 y G5) y de los marcadores D15S123 (de la región 15q21.1), D15S125 (de la región 15q21.3) y D15S131 (de la región 15q22.1).

Resultados

El análisis cromosómico mostró un mosaico con dos líneas celulares, ambas con fórmula sexual XX. Una línea celular tenía 47 cromosomas y estaba presente en el 6,8% de las células, siendo el cromosoma extra un SMC de pequeño tamaño (Fig. 1); la segunda línea celular con 46 cromosomas, estaba presente en el 93,2% de las células estudiadas. El cariotipo de alta resolución de los padres fue normal, por lo que la alteración cromosómica se había producido de novo.

El resultado del análisis de FISH de la región del SPW mostró una señal en ambos cromosomas 15, descartándose, por tanto, que tuviera SPW por microdelección. Sin embargo, no se pudo confirmar ni descartar la presencia de dicha región de euromatina en el SMC porque en el estudio con FISH no se visualizaron células con el SMC, probablemente debido a que el porcentaje de células con 47 cromosomas

somas era muy bajo. Por este mismo motivo en el análisis de los centrómeros con técnicas de FISH, sólo se identificó una célula con 47 cromosomas en la que se observaba tres señales, dos de ellas en los cromosomas 15 y la tercera en el SMC, lo que permitió identificar que el SMC era derivado de un cromosoma 15 (Fig. 2).

El análisis molecular con microsatélites polimórficos mostró una expresión monoalélica materna de los marcadores TK4 y D15S210 en ambos cromosomas 15. De este modo, se pudo determinar que la paciente había heredado de su madre los dos cromosomas 15, presentando una DUP, del tipo isodisomía. Por tanto, la paciente tenía el SPW por DUP materna generada por el SMC derivado del cromosoma 15.

El origen parental del SMC no se pudo estudiar, aunque parece probable que sea de origen paterno puesto que los dos cromosomas 15 son de origen materno y falta el cromosoma 15 paterno.

Discusión

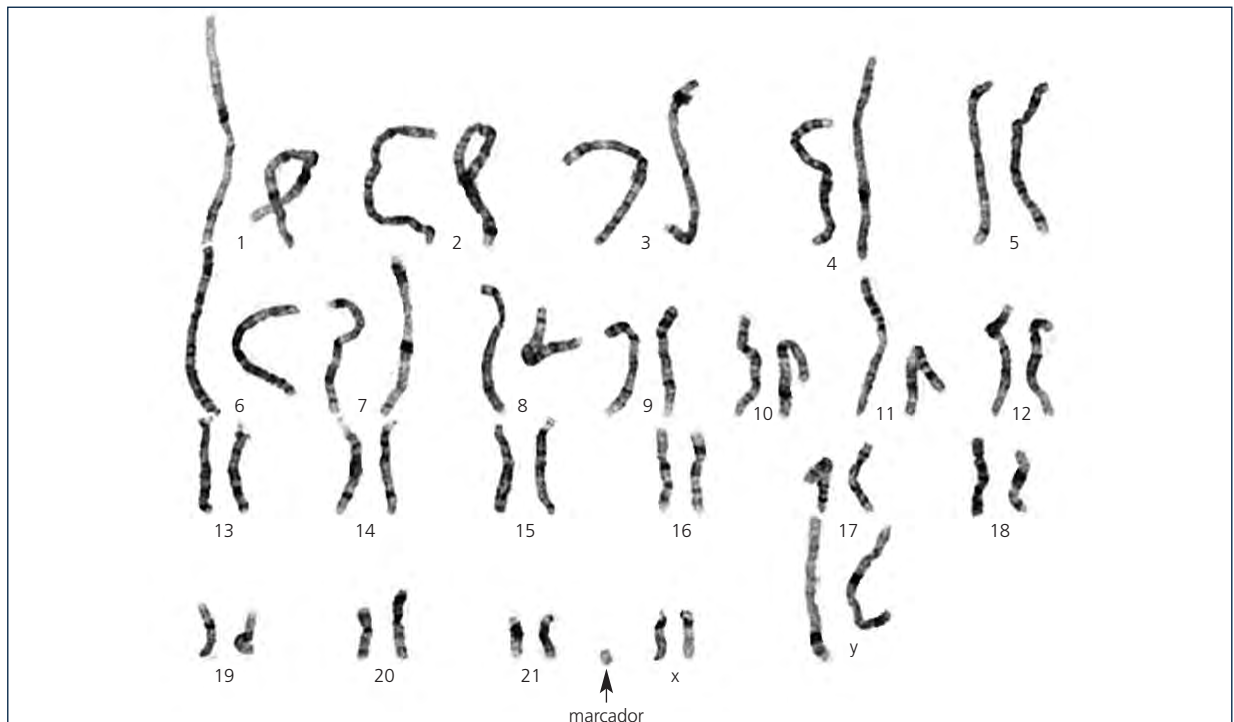
La paciente que se describe en este artículo presenta los rasgos característicos del SPW y un cariotipo que tiene una doble alteración consistente en un SMC en mosaico,

posiblemente procedente de un cromosoma 15 paterno, y una isodisomía uniparental materna de la pareja de cromosomas 15.

El SPW es el síndrome de microdelección más frecuente en el ser humano, y ha sido también el más estudiado. Como se comentó en la introducción, se puede producir por tres tipos de alteraciones, siendo una de ellas por la herencia de dos cromosomas 15 maternos (DUP). Esta DUP puede ser de dos tipos: a) Isodisomía, (Fig. 3A) cuando un individuo hereda dos copias de un mismo cromosoma 15 de un progenitor, en el que se produjo una no disyunción en la meiosis II, por lo que los cromosomas 15 que tiene el individuo son idénticos^{13,14}; b) Heterodisomía, (Fig. 3B) cuando un individuo recibe la pareja de cromosomas 15 homólogos del mismo progenitor por una no disyunción en la meiosis I materna¹⁵, por lo que un cromosoma proviene del abuelo materno y el otro de la abuela materna.

Por otra parte, se considera que la presencia de un SMC crea inestabilidad celular, incrementando la probabilidad de una no disyunción⁴, dando lugar a alteraciones durante la división celular. De hecho, cuando una célula en la que existe el SMC inicia una meiosis, durante el apareamiento meiótico de los cromosomas homólogos en la profase, el SMC se aparea con parte de su cromosoma homólogo que

FIGURA 1. Cariotipo de alta resolución con el cromosoma marcador extra.



a su vez está unido al otro homólogo normal, lo que alterará la segregación cromosómica y/o la separación de las cromátidas, dando lugar a gametos con DUP y a otros con el SMC. Esta situación se produce también cuando tras la fecundación, durante las mitosis de la multiplicación celular, se origina un cigoto con un gameto que lleva un cromosoma 15 siendo el otro un SMC, ya que, por la inestabilidad que produce, puede dar lugar a células con DUP y el SMC.

Se han propuesto cuatro mecanismos posibles para explicar la formación de DUP mediada por un SMC en el mismo paciente^{4,13}, representadas en la figura 4 que son:

- 1) Rescate funcional trisómico: En la Fig. 4A, se muestra la formación de un cigoto trisómico que ha heredado una heterodisomía de los cromosomas homólogos de un progenitor y un sólo homólogo del otro progenitor. Para evitar la trisomía, en una de las divisiones celulares tempranas del cigoto y debido a la inestabilidad celular, el homólogo monosómico sufre roturas que dan lugar a un SMC.

FIGURA 2. FISH con la sonda específica para los centrómeros del cromosoma 15. Se aprecian tres señales, dos de ellas en los cromosomas 15 y la otra en el cromosoma marcador extra.

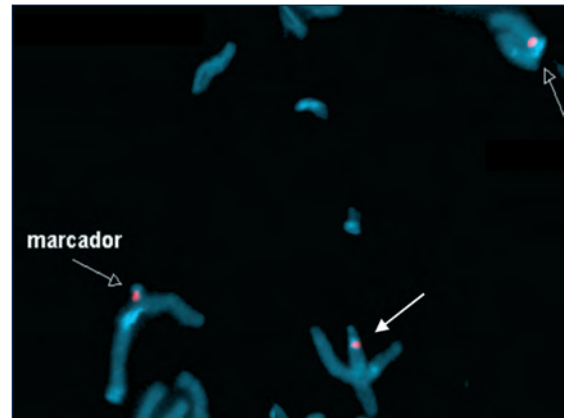
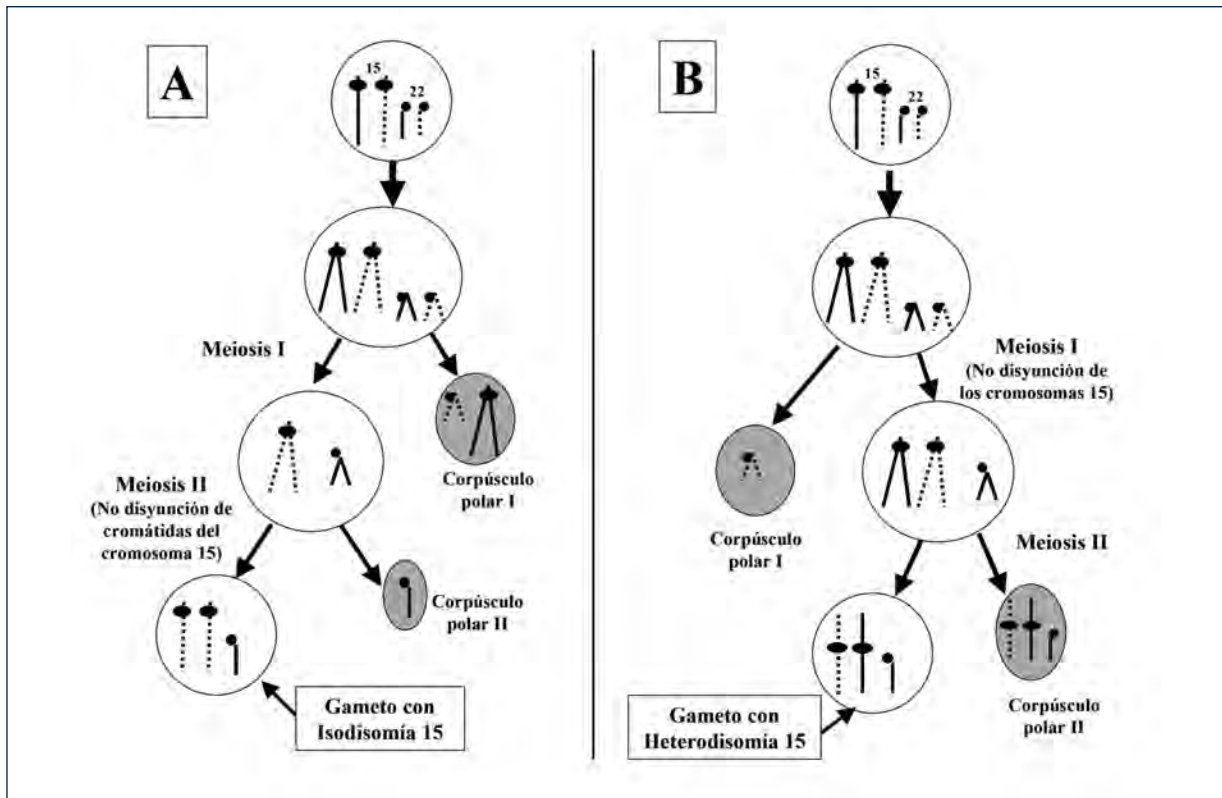


FIGURA 3. Meiosis materna, célula con una pareja de cromosomas 15 y otra de cromosomas 22.

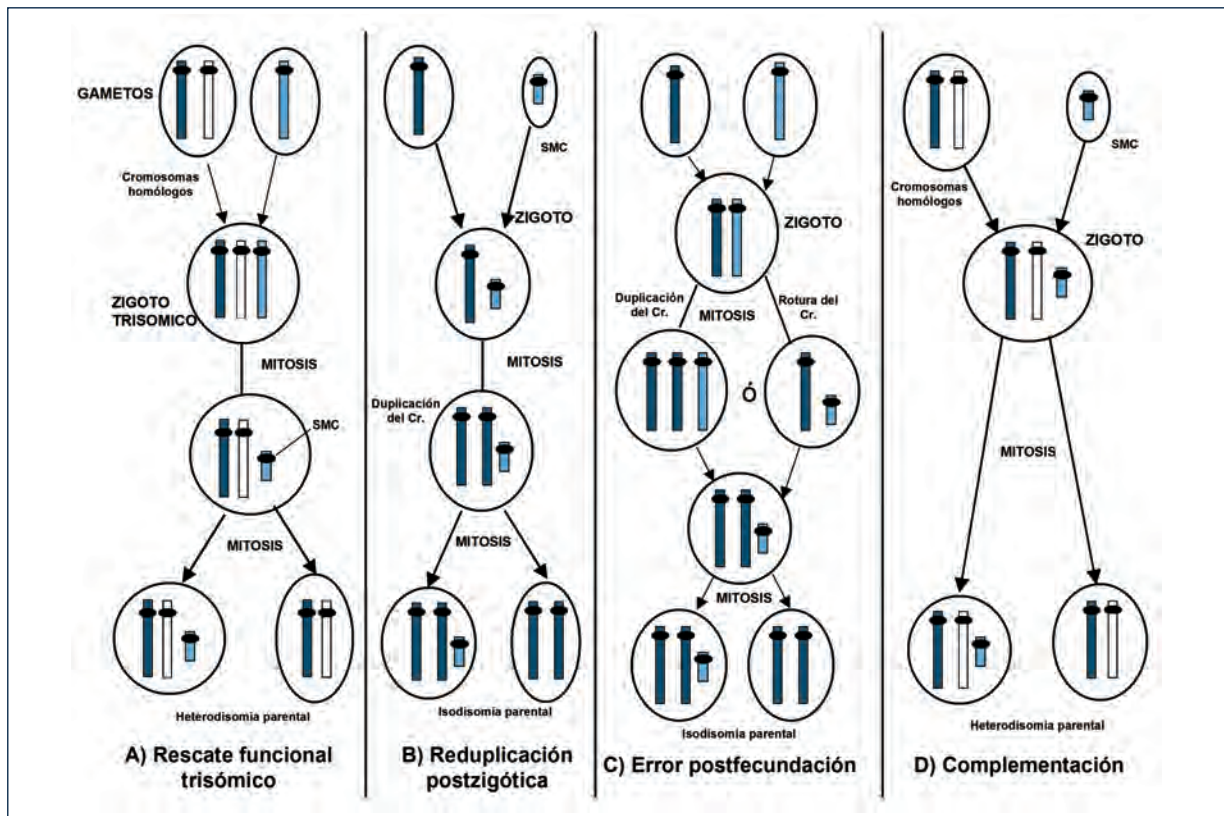


- 2) Reduplicación postzigótica: (Fig. 4B) En este mecanismo, un gameto contiene un SMC y otro gameto lleva un cromosoma homólogo normal. Al producirse la fecundación, se forma un cigoto en el que la pareja que se establece con el SMC, tiene ausencia de todo el trozo que le falta al SMC, lo que da lugar a una gran zona cromosómica aneuploide. Para escapar de esta "aneuploidía", el cromosoma homólogo normal se duplica, originando una isodisomía uniparental, y dando lugar a un mosaico, ya que el SMC pasaría a unas células y no a otras. Este mecanismo parece poco frecuente debido a que son escasos los casos publicados que lo han podido documentar.
- 3) Error postfecundación: (Fig. 4C) Se trata de un mecanismo postzigótico en el que a partir de dos gametos normales, cada uno con su cromosoma homólogo, se origina un cigoto normal. En una mitosis temprana, se puede producir uno de los siguientes errores: 1) una no disyunción dando lugar a una célula trisómica en la que posteriormente para evitar la trisomía, se produce una rotura del cromosoma homólogo monosómico,

- con un mecanismo igual al descrito en el apartado A de la Fig. 4. 2) la rotura de uno de los cromosomas formando una célula parcialmente aneuploide, que para escapar de esta aneuploidía, va a producir una duplicación del cromosoma homólogo normal, como el descrito en el apartado B (Fig 4). Este mecanismo es el más complejo, y del que no existen casos publicados hasta la fecha.
- 4) Complementación: (Fig. 4D) En este caso, ambos gametos están alterados. Uno tiene una heterodisomía de los cromosomas homólogos, y el otro contiene un SMC formado antes o durante la meiosis de uno de los progenitores. Se formaría así un cigoto con heterodisomía y un SMC.

En la paciente que se describe, se ha confirmado una isodisomía del cromosoma 15 materno junto con la presencia de un SMC del cromosoma 15, por lo que los mecanismos que han podido producir esta doble alteración podrían ser la reduplicación postzigótica (Fig. 4B), o bien el error postfecundación (Fig. 4C). El mecanismo de error postfecundación es muy complejo, ya que deben ocurrir dos errores, una no disyunción en una mitosis temprana y

FIGURA 4. Mecanismos posibles para explicar la formación de DUP mediada por un SMC en el mismo paciente.



una reducción posterior del cromosoma homólogo no duplicado, o bien la rotura de un cromosoma homólogo y la posterior duplicación del otro homólogo. Por otra parte, no se ha confirmado si este mecanismo ocurre realmente, puesto que no existen casos en la literatura que lo apoyen. En consecuencia, en la paciente que se describe, lo más probable es que se produjera una reduplicación postzigótica (Fig. 4B). Es decir que uno de los gametos llevaba el SMC de un cromosoma 15, formado durante la meiosis del padre (puesto que la alteración es de novo), y durante el desarrollo embrionario se produjo una duplicación del cromosoma 15 materno, originando así la isodisomía uniparental materna, que es la verdadera responsable del fenotipo de SPW. Aunque este mecanismo, es el más sencillo para obtener una isodisomía con un SMC, no es muy frecuente. De hecho, esta niña representa el séptimo paciente publicado con SPW generado por disomía uniparental materna de los cromosomas 15 junto con la presencia de un SMC derivado del cromosoma 15^{1,4-8}.

Con este artículo queremos resaltar la importancia de estudiar el origen de los cromosomas marcadores que, aunque no contengan eucromatina, pueden generar de manera secundaria disomías uniparentales causantes de alteraciones clínicas. Además, sería recomendable descartar la existencia de una DUP en los casos de mosaicos con SMC en diagnóstico prenatal⁴ y en los niños que teniendo uno de estos SMC, sin eucromatina, muestran mala evolución, o clínica compatible con algún síndrome generado por DUP, como el síndrome de Beckwith–Wiedemann (DUP paterna del cromosoma 11p), el síndrome de Angelman (DUP paterna del cromosoma 15), el síndrome de Prader–Willi (DUP materna del cromosoma 15) o la diabetes neonatal transitoria (DUP paterna del cromosoma 6)¹⁶.

Referencias

- Liehr T, Brude E, Gillissen-Kaesbach G, König R, Mrasek K, von Eggeling F, Starke H. Prader-Willi syndrome with a karyotype 47,XY,+min(15)(pter->q11.1:) and maternal UPD 15--case report plus review of similar cases. *Eur J Med Genet.* 2005 Apr-Jun; 48(2):175-81. Epub 2005 Feb 17. Review.
- Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. *Syndromes of the Head and Neck.* 4th Edition. Oxford University Press, Inc 2001. Págs.419-424.
- Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics.* 2001 Nov;108(5):E92.
- Robinson WP, Wagstaff J, Bernasconi F, Baccichetti C, Artifoni L, Franzoni E, Suslak L, Shih LY, Aviv H, Schinzel AA. Uniparental disomy explains the occurrence of the Angelman or Prader-Willi syndrome in patients with an additional small inv dup(15) chromosome. *J Med Genet.* 1993 Sep;30(9):756-60.
- Cheng SD, Spinner NB, Zackai EH, Knoll JH. Cytogenetic and molecular characterization of inverted duplicated chromosomes 15 from 11 patients. *Am J Hum Genet.* 1994 Oct; 55(4):753-9.
- Bettio D, Rizzi N, Giardino D, Grugni G, Briscioli V, Selicorni A, Carnevale F, Larizza L. FISH análisis in Prader-Willi and Angelman syndrome patients. *Am J Med Genet.* 1995; 56(2):224-228.
- Mignon C, Malzac P, Moncla A, Depetris D, Roeckel N, Croquette MF, Mattei MG. Clinical heterogeneity in 16 patients with inv dup 15 chromosome: cytogenetic and molecular studies, search for an imprinting effect. *Eur J Hum Genet.* 1996;4(2):88-100.
- Borelina D, Esperante S, Gutnisky V, Ferreira V, Ferrer M, Giliberto F, Frechtel G, Francipane L, Szijan I. Supernumerary marker 15 chromosome in a patient with Prader-Willi syndrome. *Clin Genet.* 2004 Mar;65(3):242-3.
- Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans. *Cytogenet Genome Res.* 2004; 107(1-2):55-67. Review
- Blennow E, Nielsen KB, Telenius H, Carter NP, Kristoffersson U, Holmberg E, Gillberg C, Nordenskjöld M. Fifty probands with extra structurally abnormal chromosomes characterized by fluorescence in situ hybridization. *Am J Med Genet.* 1995 Jan 2;55(1):85-94.
- Roberts S, Maggouta F, Thompson R, Price S, Thomas S. A patient with a supernumerary marker chromosome (15), Angelman syndrome, and uniparental disomy resulting from paternal meiosis II non-disjunction. *J Med Genet.* 2002 Feb; 39(2):E9.
- James RS, Temple IK, Dennis NR, Crolla JA. A search for uniparental disomy in carriers of supernumerary marker chromosomes. *Eur J Hum Genet.* 1995;3(1):21-6.
- Kotzot D. Supernumerary marker chromosomes (SMC) and uniparental disomy (UPD): coincidence or consequence? *J Med Genet.* 2002 Oct;39(10):775-8.
- Chu C, Schwartz S, McPherson E. Paternal uniparental isodisomy for chromosome 14 in a patient with a normal 46,XY karyotype. *Am J Med Genet A.* 2004 Jun 1;127A(2):167-71.
- Werner M, Ben-Neriah Z, Silverstein S, Lerer I, Dagan Y, Abelevich D. A patient with Prader-Willi syndrome and a supernumerary marker chromosome r(15)(q11.1-13p11.1)pat and maternal heterodisomy. *Am J Med Genet A.* 2004 Aug 30;129A(2):176-9.
- Mattes J, Whitehead B, Liehr T, Wilkinson I, Bear J, Fagan K, Craven P, Bennetts B, Edwards M. Paternal uniparental isodisomy for chromosome 14 with mosaicism for a supernumerary marker chromosome 14. *Am J Med Genet 2007 Part A* 143A:2165–2171.

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

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

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

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

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

Summary

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

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

Introducción

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

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

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

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

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

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

Material y Métodos

1.- Material

Población estudiada:

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

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

2.- Métodos

Metodología de recogida y Sistema de codificación:

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

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

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

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

Metodología del análisis clínico y evaluación de cada niño

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

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

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

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

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

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

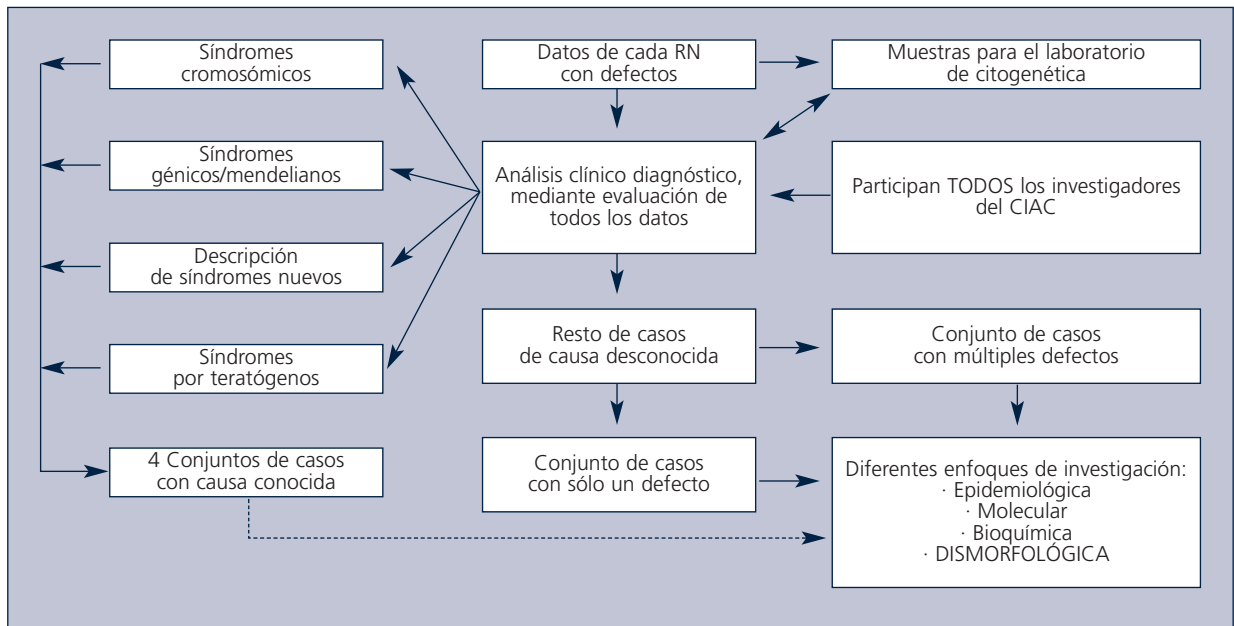
Definición de los Grupos étnicos y de los Inmigrantes.

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

Metodología de análisis estadístico:

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

ESQUEMA 1.



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

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

Resultados

1. Análisis del tipo de presentación clínica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

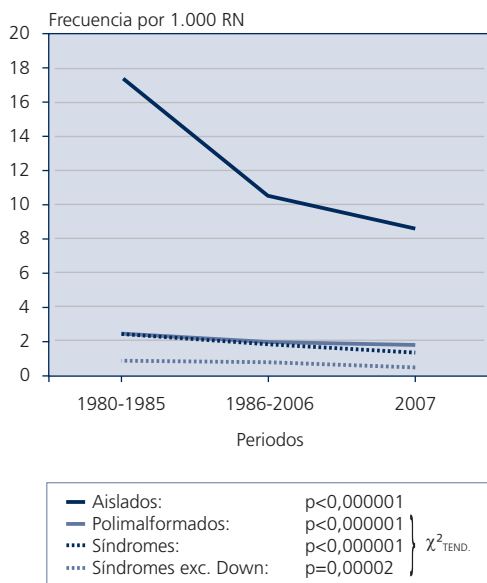
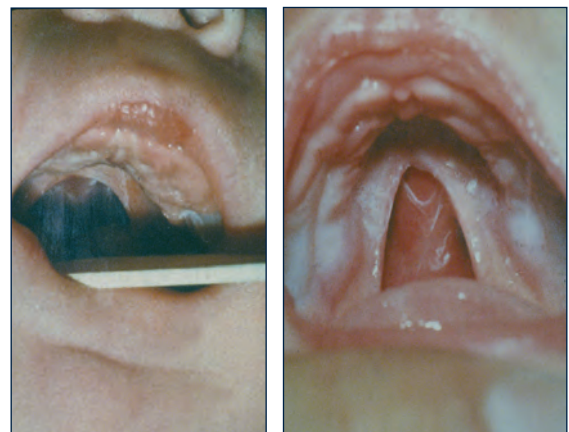


FIGURA 1. Forma de la fisura del paladar cuando es producido por una malformación y cuando es secundario (secuencial) a una retrognatia.



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

b) Forma de V invertida por un proceso malformativo

TABLA 2

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

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

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

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

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

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

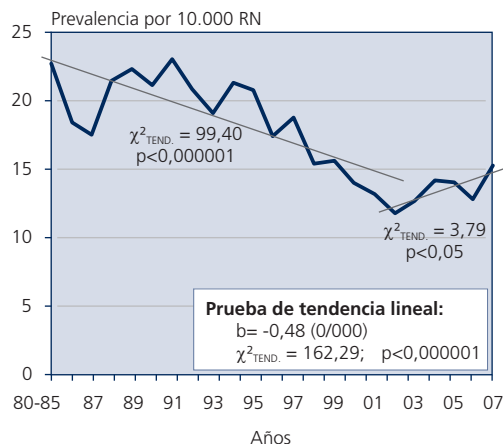
2. Evolución secular por tipo de presentación clínica

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

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

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

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



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

3. Análisis etiológico

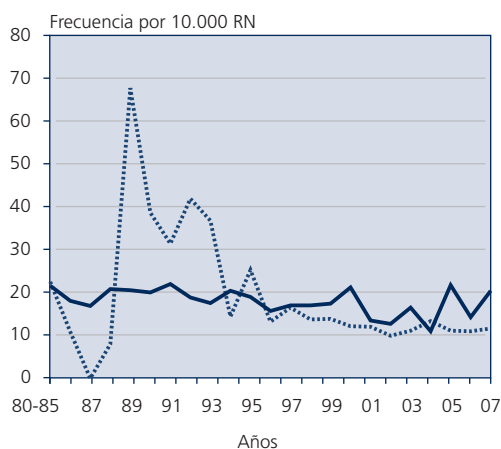
En la Gráfica 4, se muestra la distribución de los niños recién nacidos con distintos síndromes según su etiología. Nuevamente, las proporciones son prácticamente las mismas que las del año 2006. Si consideramos los cinco grupos

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

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

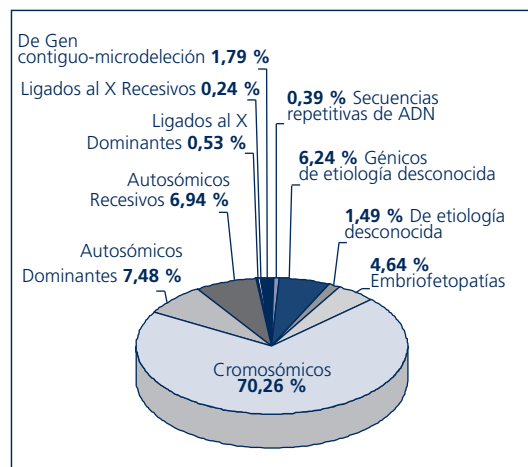
En la Gráfica 6, se presenta la distribución secular del total de síndromes autosómicos recesivos, y separados en aquéllos en los que los padres son parientes entre ellos, y en los que no lo son. En las tres distribuciones se observa una tendencia decreciente que es estadísticamente muy

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



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

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



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

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

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

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

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

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

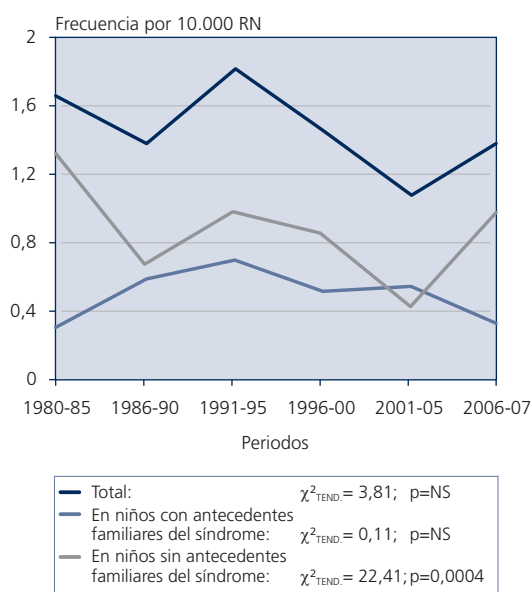


TABLA 3

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

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

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

TABLA 4

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2007)

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

(Sigue)

TABLA 4 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2007)

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

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

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

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

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

TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2007)

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

(Sigue)

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2007)

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

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

TABLA 6

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

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

(Sigue)

TABLA 6 (Continuación)

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

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

T: Tipo

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

TABLA 7

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

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

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

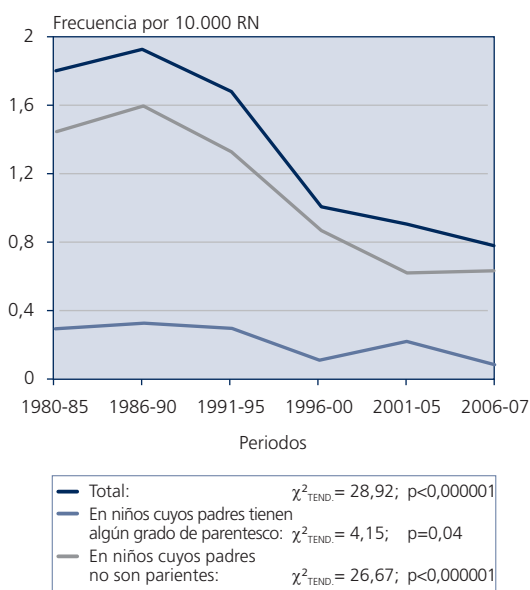
(**): 15 casos estudiados con Sonda D22S75; 1 caso estudiado con Sonda D22S75 y D22S944; 1 caso estudiado con Sonda D22S75 y TUPLE1; 1 caso estudiado con Sonda TUPLE1; 3 casos sin especificar el tipo de sonda empleada

TABLA 8

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

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

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



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

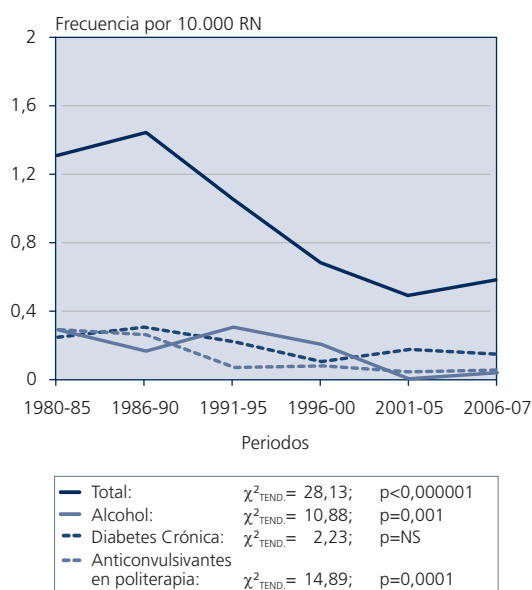


TABLA 9

EMBRIOFETOPATIAS POR 10.000 RN (1980-2007)

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

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

TABLA 10

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

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

4. Análisis por sistemas afectados

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

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

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

TABLA 11

DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR SISTEMAS AFECTADOS

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

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

5. Análisis por diferentes grupos étnicos de nuestro país

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

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

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

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

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

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

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

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

Comentarios

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

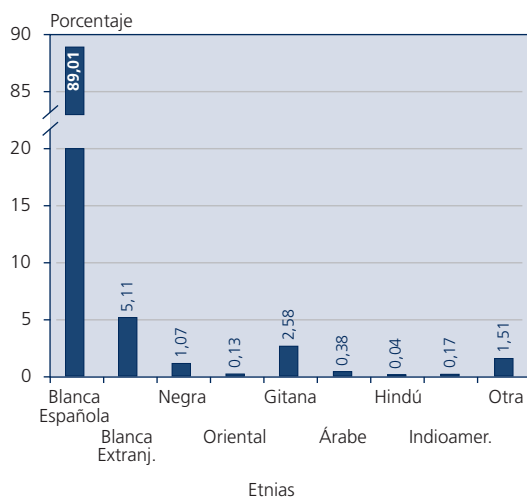
Consideramos que estos datos son de gran utilidad para los médicos, porque les informa y actualiza sus conocimientos sobre cuál es nuestra situación actual en relación a los tipos, y sus frecuencias, de los síndromes con defectos congénitos, de sus etiologías, de los aspectos más novedo-

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

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

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

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



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

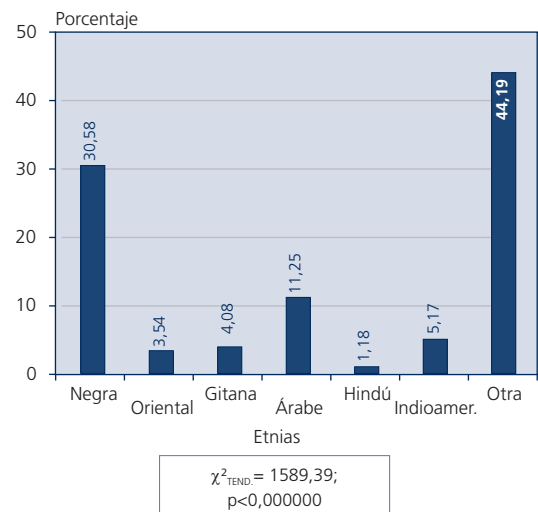


TABLA 12

DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA DE CIERTOS DEFECTOS CONGÉNITOS POR GRUPO ÉTNICO

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

TABLA 13

DISTRIBUCIÓN DE AFECTACIÓN POR SISTEMAS Y POR GRUPO ÉTNICO

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

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

Referencias

- Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, Gayá F (1991): Value of clinical analysis in epidemiological research: The Spanish Registry experience. *Am J Med Genet* 41:192-195.
- Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L. Secular decreasing trend of the frequency of hypopadias among newborn male infants in Spain. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004 Feb;70(2):75-81.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Frías JL (2000): Pathogenetic classification of a series of 27,145 consecutive infants with congenital defects. *Am J Med Genet* 90:246-249.
- Opitz JM (1993): Blastogenesis and the "primary field" in human development. New York: Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation—March of Dimes. *BD:OAS XXIX* (1):3-37.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76:291-296.
- Martínez-Frías ML, Postmarketing analysis of medicines: methodology and value of the spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. *Drug Saf.* 2007;30(4):307-16. Review.

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

II. TERATOLOGÍA

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA TOXOPLASMOSIS DURANTE LA GESTACIÓN

P. Fernández Martín¹, E. Rodríguez Pinilla^{1,2}, C. Mejías Pavón^{1,2}, M.R. García Benítez¹, M.M. Real¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2,3}.

¹Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC).

Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras(CIBERER). Madrid.

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

Summary

Title: Treatment of toxoplasmosis during pregnancy.

Toxoplasmosis is caused by the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* infection. Acute infections in pregnant women can be transmitted to the fetus and cause severe illness (mental retardation, blindness, epilepsy...). We present a review of the effectiveness of the treatment of toxoplasmosis during pregnancy and we propose some guidelines for the prevention of congenital toxoplasmosis in pregnant women and for those who are planning to become pregnant.

Introducción

La toxoplasmosis es una zoonosis ocasionada por un protozoo intracelular: el *Toxoplasma gondii*, que en la mayoría de los casos causa una infección oligosintomática y con una evolución benigna. La infección activa suele ocurrir una única vez en la vida, pero el parásito permanece indefinidamente en el organismo, aunque con un sistema inmunitario competente no ocasionara síntomas clínicos. Recientemente se ha identificado que el paso del *Toxoplasma* de la forma invasiva (taquizoito) a la forma quística (bradizoito) está regulado por mecanismos epigenéticos, como la acetilación y la metilación de las histonas, que explicaría ciertos aspectos de la enfermedad como su cronificación¹.

En el año 1929 Lépine relacionó el *Toxoplasma gondii* con problemas en el embarazo y Bamatter, en el año 1952, introduce en la literatura médica el término de "embriofetopatía toxoplásmica" para definir las graves consecuencias sobre el desarrollo embrionario/fetal que puede tener el paso transplacentario de este parásito.

Actualmente se sabe que la primoinfección materna por el *Toxoplasma gondii* durante la gestación conlleva un riesgo para la aparición de aborto espontáneo, prematuridad, muerte perinatal y alteraciones orgánicas en el feto o en el niño.

Dentro de las alteraciones orgánicas fetales, las más relacionadas con la primoinfección materna por *Toxoplasma* son: del sistema nervioso central (hidrocefalia o microcefalia, calcificaciones periventriculares y en ganglios basales, microftalmía y corirretinitis), hepatoesplenomegalia, ictericia, púrpura, petequias, rash cutáneo máculo-papular y neumonitis. Además, es posible que los recién nacidos expuestos, tengan o no anomalías físicas, puedan presentar retraso psicomotor, retraso mental, convulsiones, sordera y/o ceguera en el desarrollo postnatal.

En los Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos (SITTE y SITE) se reciben numerosas llamadas preguntando sobre la toxoplasmosis, en las que se observa que existe una gran confusión en muchos aspectos relacionados con esta enfermedad. Un importante porcentaje de las mujeres desconocen si han pasado o no la toxoplasmosis, siendo su principal preocupación las vías de contagio. En el caso de los profesionales sanitarios, y ocasionalmente en algunas mujeres, las consultas son sobre la interpretación de la serología y la conveniencia de instaurar o no tratamiento farmacológico ante una serología positiva.

Dado que el tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo es un tema muy controvertido, en este artículo se hace una revisión de la literatura al respecto. Finalmente se comenta la eficacia de las distintas pautas terapéuticas.

Toxoplasmosis congénita

Cuando la infección por *Toxoplasma gondii* ocurre en una mujer embarazada, existe un riesgo para el desarrollo embrionario-fetal. El parásito pasa la placenta y causa la infección del embrión o del feto y, como consecuencia, puede producir efectos adversos tales como aborto espontáneo, prematuridad, muerte perinatal, alteración del sistema nervioso central y/o secuelas neurológicas.

La transmisión vertical del parásito puede ocurrir durante todo la gestación, aunque la probabilidad de que el embrión o el feto resulten infectados va a depender, entre otros factores, del momento del embarazo en el que la madre contrae la enfermedad². Se ha estimado que cuando la infección materna ocurre durante el primer trimestre del embarazo el riesgo de infección fetal está alrededor del 15%, del 30%, si es en el segundo trimestre y puede alcanzar hasta el 60% si ocurre durante el último trimestre de la gestación³. No obstante, infección fetal no es sinónimo de afectación, y el riesgo de ésta también varía en los diferentes momentos y en los efectos que puede producir.

En lo que respecta a la prevención primaria de la toxoplasmosis congénita existe una cierta unanimidad de criterios. A falta de una vacuna, se acepta que la medida más efectiva es la identificación de las mujeres seronegativas, antes del embarazo o durante las primeras semanas del mismo, para su instrucción en los hábitos higiénico-dietéticos con los que evitar el contagio^{4,5}.

No ocurre lo mismo con la prevención secundaria. En este nivel de prevención se busca el diagnóstico precoz de la enfermedad materna y/o fetal, así como la instauración de un tratamiento eficaz con el que se disminuya la incidencia y la gravedad de las secuelas en el feto o en el neonato. No obstante, las características biológicas del parásito y la clínica de la enfermedad dificultan poder llevar a cabo una prevención secundaria eficaz.

El primer problema que se plantea es la realización del diagnóstico precoz de la enfermedad materna. Esta infección puede cursar con pocos síntomas y muy inespecíficos, por lo que en la mayoría de los casos es un hallazgo analítico, y en muy pocas ocasiones clínico. Asimismo, el diagnóstico de infección fetal es complejo y no exento de riesgos. Éste se realiza generalmente mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra de líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis⁶. Sin embargo, como ya se ha comentado, la confirmación de una infección fetal no implica que exista afectación del feto, ni que una PCR negativa descarte totalmente que pueda haber una transmisión tardía del parásito⁷. En un segundo lugar, el diagnóstico ecográfico de las anomalías ocasionadas por el *Toxoplasma* (la más característica es la dilata-

ción bilateral de los ventrículos cerebrales laterales)⁸ puede ser tardío e, incluso, una ecografía prenatal normal no descarta la existencia de daños (principalmente oculares y neurológicos) que sólo se podrán detectar en periodos posteriores o durante la infancia. Esto implica que se debe realizar un seguimiento a largo plazo de estos niños⁹.

Tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo

El tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo no es un tratamiento para la mujer, ya que si su estado inmunitario es normal, la enfermedad cursa de forma leve o pasa desapercibida. La finalidad del tratamiento es la de tratar que la infección no altere el desarrollo embrionario/fetal, evitando el paso transplacentario del *Toxoplasma*. Sin embargo, no existe ningún tratamiento que sea totalmente satisfactorio para el control de la toxoplasmosis. Los fármacos disponibles actúan suprimiendo la proliferación del parásito pero no erradican la infección.

Los principios activos más utilizados en la práctica clínica son la espiramicina, la pirimetamina y la sulfadiazina, aunque también se han empleado otros como la clindamicina y el cotrimoxazol (combinación de trimetopin y sulfametoxazol).

Aunque la pirimetamina es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la toxoplasmosis, y si se asocia a sulfadiazina se potencia significativamente su acción, debido a su toxicidad (principalmente mielosupresión) no siempre es la primera opción de tratamiento durante el embarazo. A continuación, vamos a resumir algunas de las características farmacológicas de las diferentes alternativas terapéuticas, así como si existe o no fetotoxicidad descrita.

Espiramicina

La espiramicina es un antibiótico perteneciente al grupo terapéutico de los macrólidos, estructuralmente relacionada con la josamicina, midecamicina y rokitamicina. Es un antibiótico de amplio espectro derivado del *Streptomyces ambofacies* y actúa mediante translocación ribosomal.

La espiramicina es moderadamente activa frente a las formas libres del *Toxoplasma* pero no puede penetrar al interior de los quistes. Es un fármaco bien tolerado, de baja toxicidad y no se han descrito efectos teratogénicos.

Su paso transplacentario es muy bajo, no alcanzando la dosis mínima inhibitoria en el líquido amniótico¹⁰. Sin embargo, por su capacidad para fijarse en el tejido placentario (alcanzando niveles entre 3 y 5 veces superiores a los nive-

les plasmáticos), se emplea para lo que algunos autores definen como el "tratamiento placentario" de la toxoplasmosis, siendo la dosis recomendada en la práctica clínica de 3 gramos diarios. Por sus características farmacológicas, la espiramicina sólo sería útil para evitar la transmisión materno-fetal del parásito, pero no sería eficaz en los casos en que ya se ha producido la infección y/o afectación fetal. Curiosamente, en un estudio multicéntrico publicado en el año 1999, los autores observaron que el tratamiento con espiramicina no disminuía la tasa de transmisión, aunque sí disminuyó el número de secuelas, especialmente las más graves, cuando se administraba precozmente¹¹.

Pirimetamina

La pirimetamina es un análogo estructural de la dihidropteridina cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la dihidrofolato-reductasa (DHFR), impidiendo la síntesis de tetrahidrofolato, es decir, la pirimetamina es un agente "antifólico". Su principal utilidad clínica es como antimalárico, pero también es eficaz en el tratamiento de la toxoplasmosis.

Se postula que la pirimetamina inhibe de una forma más selectiva la DHFR protozoaria que la de los mamíferos. No obstante, algunos de los efectos adversos descritos en pacientes tratados con pirimetamina, como la disminución del número de células sanguíneas circulantes por depresión de la médula ósea, son reversibles con la administración de ácido fólico y se explicarían por el mecanismo de acción del fármaco. Precisamente por este mecanismo de acción se desaconseja el empleo de pirimetamina durante la primera mitad del embarazo, o al menos, durante el periodo de organogénesis. La inhibición de la actividad de la DFHR ocasionaría una disminución de los niveles de ácido fólico que a su vez conllevaría un riesgo para defectos congénitos como espina bífida, entre otros.

No obstante, a pesar de ese riesgo teórico, la pirimetamina se utiliza desde hace unos 40 años sin evidencias concluyentes de que exista teratogenicidad en el ser humano¹². Aunque se conocen algunos casos aislados de niños expuestos prenatalmente a pirimetamina que presentaron malformaciones congénitas, en ninguno de ellos se ha podido establecer una relación entre el tratamiento materno y los defectos congénitos descritos en los recién nacidos.

Sulfonamidas

Las sulfonamidas son fármacos pertenecientes al grupo terapéutico de los antibacterianos y también son activos

frente a otros microorganismos como el *Pneumocystis carinii*, el *Plasmodium spp* y el *Toxoplasma gondii*. Actúan como agentes bacteriostáticos, por lo que la inmunidad celular y humoral del huésped son indispensables para la erradicación de la infección.

Las sulfonamidas por su analogía estructural con el ácido paraaminobenzoico (PABA), compiten por la dihidroptericoico sintetasa, enzima por la que los microorganismos incorporan el PABA en el ácido dihidroptericoico, precursor del ácido fólico. Por ello, estos fármacos sólo son eficaces sobre aquellos microorganismos que no pueden emplear el ácido fólico preformado y están obligados a sintetizarlo de novo y, por esta misma razón, no actúan sobre las células de mamíferos. Las sulfonamidas se metabolizan en hígado dando lugar a productos sin actividad terapéutica pero con capacidad tóxica. Mayoritariamente se excretan por orina, pudiendo precipitar en cristales, sobre todo si el pH urinario es ácido.

Las sulfonamidas atraviesan fácilmente la placenta alcanzando concentraciones en los tejidos fetales con efectos terapéuticos. La más utilizada en el tratamiento de la toxoplasmosis durante la gestación es la sulfadiazina. Durante la administración de ésta hay que asegurar una ingesta adecuada de líquidos e incluso algunos autores recomiendan la administración de bicarbonato sódico para evitar uno de sus principales efectos adversos, la formación de cristales en las vías urinarias.

Eficacia de las diferentes pautas de tratamiento

Aunque desde hace varias décadas algunos países europeos tienen programas dirigidos al cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita, son muchas las dudas existentes sobre distintos aspectos de esta enfermedad, siendo especialmente controvertidos los que se refieren al tratamiento.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³ y los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) indican que el tratamiento realmente eficaz de la toxoplasmosis, es el empleo de la pirimetamina en combinación con sulfadiazina, asociando ácido fólico para evitar los posibles efectos adversos (principalmente la mielosupresión). Además, en algunos países europeos (especialmente en Francia), asiáticos y sudamericanos emplean la espiramicina como tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo y, según algunos autores, con resultados satisfactorios pues observan una disminución significativa del riesgo de transmisión vertical del parásito^{14,15}.

La mayoría de los estudios publicados sobre la eficacia del tratamiento, intentan conocer si los porcentajes de re-

cién nacidos infectados, y de los afectados por defectos, así como la gravedad de los mismos, difieren significativamente entre los niños expuestos prenatalmente al *Toxoplasma* sin tratamiento o con tratamiento.

En el año 1999 se realizó una revisión sistemática de los trabajos publicados sobre la eficacia del tratamiento materno de la toxoplasmosis durante la gestación. De un total de 2.591 artículos, los autores consideraron que sólo 9 tenían los criterios mínimos para ser evaluados. En ellos se comparaba los grupos de recién nacidos expuestos prenatalmente a espiramicina sola, a pirimetamina más sulfonamidas, o a ciclos alternos de estos fármacos, frente a los recién nacidos de mujeres con toxoplasmosis que no fueron tratadas. Los resultados no fueron concluyentes pues mientras cinco de los nueve estudios revisados concluían que el tratamiento materno reducía el riesgo de transmisión vertical, en los cuatro restantes no se observaba esta disminución del riesgo de infección fetal en las embarazadas tratadas. Por ello, los autores consideran, sobre la base de sus resultados, que no pueden afirmar si el tratamiento farmacológico de las mujeres que han tenido una seroconversión durante el embarazo, disminuye o no el riesgo de infección fetal, pero tampoco pueden descartar un posible beneficio¹⁶.

En el año 1997 se constituyó EMSCOT (*The European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis*), consistente en un estudio prospectivo de cohortes en el que colaboran 15 centros pertenecientes a 7 países europeos además de Brasil. Su objetivo es determinar los beneficios del cribado de la toxoplasmosis en las mujeres embarazadas y del tratamiento prenatal de la toxoplasmosis congénita. En este estudio multicéntrico existen diferentes líneas de investigación entre las que se incluye el proyecto SYROCOT (*Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis*) que en el año 2007 publicó un metanálisis¹⁷ en el que se revisaban los datos procedentes de 26 cohortes (dos de Brasil, una de Estados Unidos, una de Colombia y las restantes europeas), sobre un total de 1.438 mujeres que habían presentado seroconversión para toxoplasmosis durante el embarazo, y 550 recién nacidos vivos diagnosticados serológicamente de infección congénita. Los resultados mostraron que sólo cuando el tratamiento se iniciaba durante las tres primeras semanas de la seroconversión materna, se reducía el riesgo de transmisión vertical del parásito. Asimismo, los autores no encontraron evidencias significativas de que el tratamiento prenatal disminuya el riesgo para la aparición de manifestaciones clínicas en los niños infectados por el *Toxoplasma*.

El propio grupo EMSCOT ha publicado distintos artículos analizando la eficacia del tratamiento, encontrando que la espiramicina no es lo suficientemente eficaz como para evitar la transmisión vertical, y que la combinación de pirimetamina con sulfadiazina podría disminuir el riesgo para

la aparición de defectos en el feto o en el niño. El Centro de Epidemiología Pediátrica y Bioestadística de Londres, en sus trabajos publicados^{18,19,20,21}, no encontró evidencias de que los tratamientos, independientemente del momento de su inicio, disminuyeran la transmisión madre-hijo, aunque tampoco descartaba que pudiera tener algún otro beneficio clínico.

Otro punto que ha despertado el interés de distintos grupos de estudio, es si el momento en que se instaura el tratamiento (en relación a cuándo se ha producido la seroconversión materna) podría disminuir el riesgo para defectos en el embrión y/o el feto. En un trabajo publicado²² en el año 2005, se analizaba el efecto del tratamiento prenatal sobre las manifestaciones clínicas en el niño. Sus resultados mostraban que sólo cuando el tratamiento materno se iniciaba de forma precoz (dentro de las 4 semanas posteriores a la seroconversión), se producía una disminución significativa del riesgo para la aparición de defectos intracraneales frente al grupo de recién nacidos de madres con toxoplasmosis que no tuvieron tratamiento. Pero no se encontró ninguna diferencia con respecto al riesgo para la aparición de defectos oculares entre los niños prenatalmente expuestos a tratamiento comparados con los no expuestos. Asimismo, se encontró un menor riesgo para la aparición de defectos intracraneales en la descendencia del grupo de madres expuestas a espiramicina frente al de las no tratadas, pero no fue así en las que recibieron pirimetamina-sulfadiazina.

Actualmente, y aunque se sabe que la pirimetamina-sulfadiazina es la terapia más eficaz para eliminar las formas libres (taquizoitos) de *Toxoplasma gondii*, debido a su alta toxicidad y ante la sospecha de que pueda resultar teratogénica, en la mayoría de los países sólo se utiliza durante la segunda mitad de la gestación. En algunos países, como Austria, se utiliza la pirimetamina con sulfadiazina como primera opción una vez que se han cumplido las 15 semanas de embarazo²¹. No obstante, existe una experiencia aceptable sobre el empleo de pirimetamina sola o con sulfonamidas durante el embarazo (como en la profilaxis o tratamiento de la malaria), sin evidencias de un alto riesgo teratogénico¹². Se ha observado que el efecto protector para el desarrollo fetal de esta combinación farmacológica guarda más relación con el momento en el que se inicia el tratamiento que con los fármacos en sí mismos.

Por otra parte, en los resultados obtenidos en los estudios anteriormente comentados, hay una mayoría de ellos que presentan distintos problemas metodológicos, como tamaños muestrales insuficientes, sesgos al seleccionar a las gestantes, utilización de distintos métodos diagnósticos o dificultades para determinar el momento de la seroconversión o el cumplimiento del tratamiento. Asimismo, en muchos de los trabajos se comenten errores a la hora de la

evaluación clínica de los recién nacidos, y el periodo de seguimiento de los niños suele ser demasiado corto (en especial para la detección de defectos oculares). Todos estos factores y otros varios contribuyen a la dificultad de obtener conclusiones que permitan diseñar una estrategia común y óptima para el tratamiento de la toxoplasmosis congénita.

Por todo esto, creemos que puede ser de gran utilidad establecer el protocolo de actuación que proponemos.

Como se indica en el Esquema 1, la actuación debe iniciarse en la primera consulta. En ésta se pueden dar dos situaciones: que la mujer esté planeando un embarazo o que ya esté embarazada. En cualquiera de los dos casos, lo primero que se debe hacer es conocer si la mujer ha pasado o no la enfermedad con anterioridad al embarazo, por lo que se debe realizar una serología para *Toxoplasma* a no ser que ya tenga un análisis previo y esté inmunizada.

Si en la analítica se confirma que la mujer tuvo la toxoplasmosis con anterioridad al embarazo, no existiría riesgo.

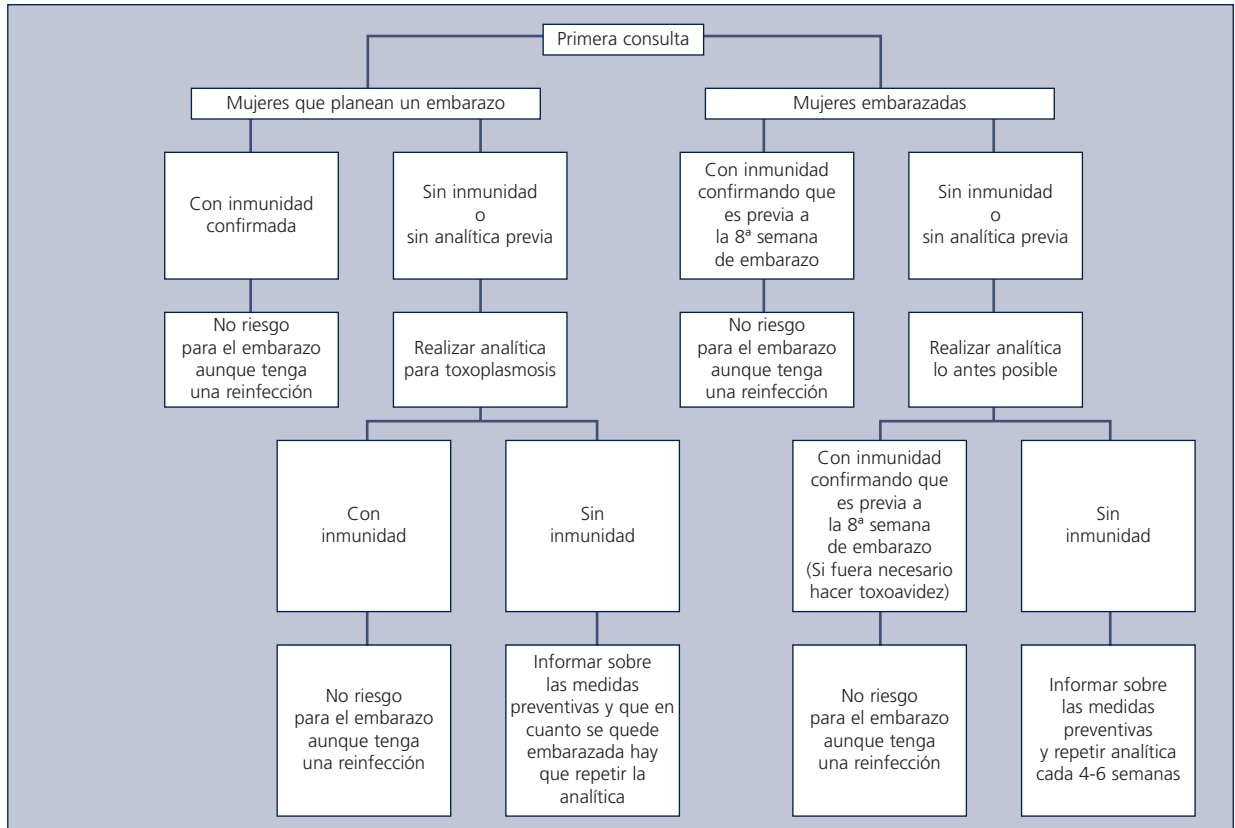
Si la mujer no tiene inmunidad frente al parásito, se deben seguir los pasos indicados en el Esquema 1.

En caso de primoinfección (seroconversión durante la gestación):

A. Tratamiento

- Es recomendable iniciar inmediatamente la administración de espiramicina, con la finalidad de realizar lo que se podría denominar "tratamiento placentario".
- Realización de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra de líquido amniótico obtenido por amniocentesis, para saber si ha habido o no transmisión vertical del parásito.
 - Si la PCR es negativa, se opta por mantener la espiramicina durante todo el embarazo, realizando un cuidadoso seguimiento ecográfico del embarazo y una valoración postnatal del recién nacido.
 - Cuando la PCR es positiva y/o ecográficamente se detectan alteraciones fetales compatibles con toxoplasmosis congénita, se debe instaurar tratamiento

ESQUEMA 1. Protocolo de actuación.



con la combinación de pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico (no ácido fólico que antagoniza los efectos terapéuticos de la pirimetamina), siempre que la edad gestacional sea mayor de 14 semanas de amenorrea (para evitar un riesgo teórico de teratogenicidad de esta medicación). Dado que se han descrito efectos adversos en pacientes tratados con pirimetamina y sulfadiazina (depresión de la médula ósea, hepatotoxicidad, necrólisis epidérmica tóxica...), algunos autores aconsejan alternar esta medicación con periodos en los que sólo se administra espiramicina.

- Algunos especialistas utilizan esa misma combinación farmacológica como primera opción terapéutica, cuando la seroconversión ocurre durante la segunda mitad del embarazo, aunque no existan signos de infección y/o afectación fetal.

B. Manejo del recién nacido

En todos los casos de seroconversión para *Toxoplasma* durante la gestación, independientemente del momento en el que haya tenido lugar, se debe realizar un seguimiento postnatal del recién nacido, teniendo en cuenta que las alteraciones oculares pueden aparecer más tarde.

Referencias

1. Saksouk N, Sautel C, Musset K, Cesbron-Delauw MF, Hakimi MA. Epigenetic control of stage conversion in *Toxoplasma gondii*. Eight International Congress on Toxoplasmosis, 2005.
2. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999 May 29; 353(9167):1829-33.
3. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. Prospective study of the outcome of pregnancy in 542 women with toxoplasmosis acquired during pregnancy. *Ann Pediatr* 1984 Nov;31(10):805-9.
4. Carter AO, Gelmon SB, Wells GA, Toepell AP. The effectiveness of a prenatal education programme for the prevention of congenital toxoplasmosis. *Epidemiol Infect* 1989 Dec;103 (3) :539-45.
5. Breugelmans M, Naessens A, Foulon W. Prevention of toxoplasmosis during pregnancy: an epidemiologic survey over 22 consecutive years. *J Perinat Med* 2004;32(3):211-4.
6. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis with a Polymerase-Chain-Reaction Test on Amniotic Fluid. *N Engl J Med* 1994 Sept 15. Vol 331: 695-9.
7. Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, Sournies G, Drier de Laforte T, Peyron F. Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up. *Pren Diag* 2003 Volume 23, Issue 7: 558-60.
8. Hohlfeld P, MacAleese J, Capella-Pavlovski M, Giovangrandi Y, Thulliez P, Forestier F, Daffos F. Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991 Jul 1; 1(4):241-4.
9. Safadi MA, Berezin EN, Farhat CK, Carvalho ES. Clinical presentation and follow up of children with congenital toxoplasmosis in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2003 Oct ;7(5) :325-31.
10. Gratzl R, Sodeck K, Platzar P, Jäger W, Graf J, Pollak A, Thalhammer T. Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: Concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002, vol.21, n° 1:12-6.
11. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicentre study of impact on foetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 410-5.
12. Peters PJ, Thigpen MC, Parise ME, Newman RD. Safety and toxicity of sulfadoxine/pyrimethamine: implications for malaria prevention in pregnancy using intermittent treatment. *Drug Saf* 2007; 30 (6): 481-501.
13. *Drugs used in parasitic diseases*, 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1995.
14. Couvreur J, Desmonts G, Thulliez P. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 Suppl B:193-200.
15. Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child. *Scan J Infect Dis Suppl* 1992 ; 84 :23-31.
16. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999 Jun 5;318(7197):1511-4.
17. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115-22.
18. Gilbert R, Dunn D, Wallon M, Hayde M, Prusa A, Lebech M, Kortbeek T, Peyron F, Pollak A, Petersen E. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect* 2001 Aug 127 (1):113-20.
19. Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol* 2001 Dec 30(6) :1309-13.
20. Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001 Dec 30 (6):1303-8.
21. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003; 110(2):112-20.
22. Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, Petersen E, Gilbert R. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: A cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1721-31.

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

FRECUENCIA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA: VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA EN EL ECEMC EN EL PERIODO 1980-2007

E. Bermejo^{1,2}, L. Cuevas^{1,2}, J. Mendioroz^{1,2}, Grupo Periférico del ECEMC³, y M.L. Martínez-Frías^{1,2,4}.

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

² CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), Madrid.

³ Los integrantes del Grupo Periférico del ECEMC aparecen detallados en la Sección VIII de este Boletín.

⁴ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Summary

Title: Frequency of congenital anomalies in Spain: Epidemiological surveillance in the ECEMC during the period 1980-2007.

The ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) is a research programme, based on a hospital-based, case-control registry of newborn infants in Spain. It was created in 1976 by María Luisa Martínez-Frías and since then it has surveyed a total population of more than 2.5 million births, and studied more than 38,000 infants with congenital anomalies. The coverage of the registry is 21.18% of total births in Spain. The global frequency of infants with congenital defects in Spain has significantly decreased along the time since the passing of the law (year 1985) permitting termination of pregnancy (ToP) after the diagnosis of fetal defects. Thus, the birth frequency has dropped off from 2.22% in the basal period, to 1.43% in 1986-2006, and 1.17% in 2007. This decrease has also been statistically significant in most of the Spanish Autonomous Regions (see Fig. 1), and in many participating hospitals, and affects most of the defects that are routinely under surveillance. These decreases are considered mainly attributable to the impact of ToP. The only Autonomous Region in which an increase of the frequency was observed, was *Extremadura*, in which the health care has improved considerably in obstetrics and neonatology, allowing the attention of more complicated pregnancies and infants with serious congenital defects, which in the past were transferred to other regions.

With respect to the study of a group of 33 defects, which were selected due to their relatively high base frequency or to the morbidity/mortality that they bear, only the heart/vessels defects and unilateral renal agenesis have increased with time. This must be the result of enhancing possibilities for their diagnosis.

From the temporal-spatial analyses, there have been increases in the frequency of anophthalmia/microphthalmia in *Baleares*, diaphragmatic hernia in *Tenerife (Islas Canarias)*, and omphalocele also in *Tenerife*. The first one was caused by the birth of just one case in 2007, and no causal agent could be specifically linked to the Balearic Islands. Regarding diaphragmatic hernia in Tenerife, after excluding one case with Brachmann-de Lange syndrome, the increase lost its statistical significance, and apparently there was not any common denominator among the other cases registered. With respect to the increase of omphalocele in Tenerife, this was due to the birth of 2 cases in 2007, without any known common characteristic from which a causal relationship could be inferred. Given that there were 2 defects the frequency of which has increased in Tenerife, it could be thought that they could be somehow related. However, omphalocele and diaphragmatic hernia are etiologically and pathogenetically different, so these findings must rather be independent.

As in previous years, the ECEMC system of epidemiological surveillance has demonstrated being the only system in Spain to determine the birth frequency of congenital defects in this country, its evolution along the time, and their comparative geographical as well as temporal-spatial distribution. This is the base for causal studies, for planning of healthcare and social resources, and for designing preventive campaigns.

FIGURE 1.
Map of Spain and its Autonomous Regions.



Introducción

Como cada año, se incluyen en este capítulo los principales resultados de la *vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas* llevada a cabo de forma sistemática en el ECEMC. Dichos resultados se encuentran disponibles desde 2002 a través de Internet, en la Biblioteca Virtual en Salud, de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud, del Instituto de Salud Carlos III (http://bvs.isciii.es/E/mono_tem.php#2), brindando así acceso a una gran cantidad de datos que pueden ser de utilidad para muchos profesionales interesados en el área de estudio de los defectos congénitos.

Los defectos congénitos, en su mayoría, se encuadran dentro de la definición de las *Enfermedades Raras*, entendiéndose como tales aquellas que afectan a menos de una persona por cada 2.000 individuos, según la definición de la Unión Europea, ó 1 de cada 1.250 individuos según la definición en los Estados Unidos¹. Un dato revelador es que, del total de 141 asociaciones integradas en FEDER (la Federación Española de Enfermedades Raras) en el momento de elaborar este Boletín², el 67% se relacionan con anomalías congénitas de diversa índole, y dicho porcentaje se ha ido incrementando en los últimos años, por lo que es de esperar que su evolución sea también creciente.

A mediados de junio del presente año se han publicado en *The Lancet* varios artículos y comentarios, incluyendo un Editorial, de gran impacto, llamando la atención sobre las enfermedades raras y la importancia de que sean consideradas prioritarias en el área de salud pública y de investigación³⁻⁵. Schieppatti y cols.³, subrayaban en uno de tales artículos la importancia médica y social de las enfermedades raras, y ponían de manifiesto la situación actual de estas patologías, sobre la mayoría de las cuales no hay datos epidemiológicos disponibles. Entre los problemas mencionados por esos autores³ a la hora de establecer los registros de pacientes, que van a generar esa información epidemiológica, se encuentran la inexistencia de un sistema de codificación adecuado para las enfermedades raras, la baja consistencia entre las distintas fuentes de información, y la pobre calidad metodológica. Además, Schieppatti y cols.³ indicaban que al no existir datos epidemiológicos, es difícil estimar la verdadera carga que suponen las enfermedades raras. En este sentido, España cuenta con el registro del ECEMC y su programa de investigación, que cubre un amplio grupo de las enfermedades raras, que lleva funcionando desde hace 32 años, que dispone de una base de datos de más de 38.800 niños con defectos congénitos, detectados entre una población total de 2,5 millones de nacimientos, y que ha demostrado a lo largo del tiempo, su capacidad para generar datos epidemiológicos e hipótesis etiológicas

en relación con los defectos congénitos, y para realizar estudios analíticos que han contribuido, y contribuyen, a la investigación y esclarecimiento de las causas de los defectos congénitos (algunas de esas posibilidades se muestran en otros capítulos de este Boletín). Sobre estas patologías se ha estimado⁶ que cada año nacen 7,9 millones de niños con defectos congénitos graves en todo el mundo, y 3,3 millones mueren también cada año antes de cumplir los 5 años.

En este capítulo se muestran los principales resultados de la vigilancia epidemiológica que sistemáticamente se lleva a cabo en el ECEMC, siendo la elaboración de este informe parte de ese proceso de vigilancia, de modo que la información obtenida esté disponible para la toma de decisiones, el establecimiento de prioridades, la planificación de recursos, y el diseño y establecimiento de campañas formativas, informativas y preventivas en lo que respecta a los defectos congénitos.

Material analizado en este capítulo

Se han analizado los datos registrados por el ECEMC desde 1980 hasta 2007. Es decir, se ha agregado un año más (el año 2007) a los datos estudiados en este mismo capítulo de la edición anterior del Boletín del ECEMC⁷. El ECEMC fue creado por María Luisa Martínez-Frías en 1976, y desde entonces dispone de datos. Sin embargo, para el período 1976-1979, únicamente se registró información sobre recién nacidos vivos, iniciándose en 1980 la recogida de datos sobre los recién nacidos muertos. Es por ello por lo que en este capítulo, y siempre que es preciso ofrecer información sobre el total de recién nacidos (vivos o muertos intraútero), se analizan los datos registrados desde 1980. El ECEMC es un programa de investigación basado en un sistema de registro de niños recién nacidos con defectos congénitos, cuya metodología se halla recogida en el "Manual Operacional del ECEMC"⁸. Esa metodología se puede encontrar también extractada en el Boletín del ECEMC publicado en 2005⁹, accesible a través de Internet, como se ha indicado más arriba. No obstante, para facilitar la comprensión de los resultados incluidos en este capítulo, se resumen a continuación los aspectos más destacables del registro del ECEMC. Dicho registro tiene *base hospitalaria* y es de tipo *caso-control*. La primera de estas características implica que los individuos que entran a formar parte del registro se seleccionan entre aquéllos que nacen en cada uno de los hospitales participantes en el Estudio, que constituyen una red, y que se detallan en la Sección IX de este Boletín. El hecho de que sea de tipo caso-control significa que se registran casos (niños con defectos congénitos) y *controles* (recién nacidos sin defectos congénitos). De este modo,

se dispone de dos grupos de recién nacidos: los que presentan la patología que se pretende estudiar (las anomalías congénitas), y un grupo de niños sin dicha patología, que sirven como grupo de comparación. Se define como caso a todo recién nacido en cualquiera de los hospitales participantes, que presente algún defecto mayor o menor detectable durante los tres primeros días de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración de los neonatos. Se define como control al siguiente recién nacido del mismo sexo que el caso, que nace en el mismo hospital, siempre que no presente defectos congénitos. Para cada caso se selecciona un control, y para cada recién nacido incluido en el registro, sea caso o control, se recogen datos sobre 312 variables, detalladas en los protocolos establecidos al efecto en el ECEMC. De la comparación de los datos de casos y controles se trata de inferir las causas que pueden haber dado lugar a los defectos congénitos que presentan los casos. Dado el elevado número de variables incluidas en los protocolos del ECEMC, las posibilidades que ofrece el registro son muy amplias, no sólo en cuanto a posibles factores causales, sino también a la hora de controlar factores de confusión e interacción estadística, que es preciso para la investigación sobre las causas. Las variables registradas se refieren a la historia obstétrica y familiar, historial reproductivo, datos sobre reproducción asistida, datos demográficos, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades y tratamientos crónicos paternos, tratamientos farmacológicos maternos durante la gestación y exposición a factores físicos, exposiciones ocupacionales del padre y la madre, tanto durante la gestación como en los 5 años previos a la misma, hábitos tóxicos maternos y otros datos relativos al embarazo.

Para poder efectuar el cálculo de las frecuencias de los distintos defectos congénitos, es imprescindible disponer de la cifra total de nacimientos ocurridos cada mes (unidad temporal del registro) en cada hospital participante (unidad espacial del registro), por lo que existen también unos formularios destinados a rellenar el cómputo mensual de nacimientos distribuidos por sexo. Ese total de nacimientos es el denominador necesario para calcular las frecuencias, que se pueden obtener para cada hospital, por provincias (sumando los datos de los hospitales participantes en cada provincia) o por Comunidades Autónomas. Desde la creación del ECEMC en 1976, se han controlado 2.500.958 nacimientos, procedentes de 145 hospitales ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra. Entre ese total de nacimientos, más de 38.800 fueron registrados por presentar defectos congénitos detectables durante los 3 primeros días de vida, y se seleccionó un número similar de recién nacidos sin anomalías, definidos como controles.

La identificación de los casos y controles y la recogida de todos los datos corre a cargo de los médicos de los distintos hospitales (neonatólogos, pediatras u obstetras, así como algunos anatomopatólogos) que, voluntariamente, deciden participar en el ECEMC asumiendo el cumplimiento estricto de la metodología. El conjunto de más de 350 médicos participantes (que aparecen detallados en la Sección VIII de este Boletín) constituye el denominado *Grupo Periférico del ECEMC*. En colaboración con el Grupo Periférico, trabaja el *Grupo Coordinador del ECEMC*, que desarrolla su actividad en el CIAC (Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas) del Instituto de Salud Carlos III, y es el encargado de recibir toda esa información, procesarla, someterla a los controles de calidad establecidos, y analizarla bajo un enfoque multidisciplinar (clínico, dismorfológico, citogenético, molecular, teratológico y epidemiológico). De este modo, tal como se ha explicado en otro capítulo de este mismo Boletín¹⁰, con la participación del Grupo Periférico y el Coordinador, se trata de llegar al diagnóstico de los casos, y se dispone de la base sobre la cual se desarrolla la investigación que lleva a cabo el grupo en sus distintas líneas. El funcionamiento del ECEMC es, por tanto, el de una red temática de investigación cooperativa, cuyo esquema inicial, de 1976, sigue vigente y de plena actualidad, en un momento en el que precisamente se está propiciando la investigación en red, no sólo en España, sino también fuera de nuestro país, y más aún cuando las patologías sobre las que se investiga están consideradas como *enfermedades raras*.

1. Población estudiada

Como se ha indicado más arriba, en este capítulo se han analizado los datos registrados por el ECEMC a lo largo de 28 años, desde **Enero de 1980 hasta Diciembre de 2007**.

En la Tabla 1 figura el número de nacimientos controlados por el ECEMC en distintos períodos, así como el número de casos con defectos congénitos, y el porcentaje que dicha cifra representa con respecto al total de nacimientos en el período correspondiente. En primer lugar, se pueden observar los datos concernientes a los recién nacidos vivos (RNV), a continuación los referidos a los recién nacidos muertos (RNM), y en la parte inferior de la tabla los del total de nacimientos (RNV+RNM). Los de los RNV están disponibles desde 1976, mientras que los de los RNM y los del total, corresponden al período 1980-2007, puesto que los datos sobre RNM se vienen recogiendo desde Enero de 1980, como se ha indicado.

En el período analizado, el ECEMC controló un total de 2.356.979 recién nacidos (RNV+RNM), de los que 36.448

(1,55%) presentaron defectos congénitos detectados durante los tres primeros días de vida. Sin embargo, para adoptar una perspectiva adecuada, hay que tener en cuenta que en 1985 se aprobó en España la ley Orgánica 9/1985 (BOE del 12 de Julio), por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo en determinados supuestos, entre los que se encuentra la detección prenatal de defectos congénitos, por lo que a partir de ese momento, la frecuencia neonatal de estas patologías, se ha visto influida por este hecho. Es por ello por lo que se han desglosado los datos globales en tres periodos, tal como se observa en la Tabla 1. Los periodos considerados han sido los siguientes:

- 1980-1985: Dado que en dicho período no era posible la interrupción del embarazo tras la detección de alteraciones fetales, la frecuencia registrada a lo largo del mismo se considera la *frecuencia basal* de los defectos congénitos en España, y este período se denomina *período base*, o *período de referencia*.
- 1986-2006: Es el período posterior a la aprobación de la citada ley. La frecuencia observada en este período está, en mayor o menor medida, influida por la posibilidad de interrumpir la gestación si se detectan alteraciones en el feto.
- 2007: Es el último año analizado, y las cifras registradas durante el mismo reflejan cuál es la situación más actual en relación con estas patologías.

En el apartado de Resultados y Comentarios de la vigilancia epidemiológica, se comentará y discutirá ampliamente la evolución de la frecuencia de defectos congénitos en España.

2. Cobertura del registro del ECCEM

Se ha estimado la cobertura del registro del ECCEM mediante el cálculo del porcentaje de nacimientos controlados por el ECCEM en cada Comunidad Autónoma o en toda España, con respecto al total de nacimientos contabilizados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el área considerada. Por tanto, el porcentaje obtenido ofrece una estimación acerca de la representatividad de los datos obtenidos por el ECCEM. Se han tomado como referencia los datos sobre los nacimientos ocurridos en el año 2006¹¹, puesto que en el momento de elaborar este capítulo no hay aún datos definitivos publicados por el INE para el año 2007. Por tanto, en la Tabla 2 figura la *cobertura* del registro del ECCEM en cada una de las Comunidades y Ciudades Autónomas, y para el total de España, en el año 2006. Como se puede apreciar en la línea inferior de la Tabla 2, la cobertura total del registro del ECCEM en el año 2006 fue del 21,18% de los nacimientos en España, ya que de los 481.295 nacimientos contabilizados por el INE, el ECCEM controló 101.960. En cuanto a la cobertura en las distintas Autonomías, difiere mucho de unas a otras. En 2006 no participó en el ECCEM ningún hospital de la Comunidad Foral de Navarra, ni de las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla. Por lo que se refiere al resto de las circunscripciones autonómicas, salvo en la Comunidad de Madrid, Cantabria y Cataluña, en todas ellas la cobertura es superior al 12% de los nacimientos. Destacan las elevadas coberturas registradas en la Región de Murcia (en la que el ECCEM controló el 78,7% de los nacimientos), Extremadura (66,54%) y Castilla-La Mancha (57,35%).

TABLA 1
POBLACIÓN ESTUDIADA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE TIEMPO

	RN con Defectos Congénitos		Total RN
	Nº.	%	
Recién nacidos vivos			
Periodo: Abril 1976-diciembre 1979.....	2.357	1,64	143.979
Periodo: 1980-1985	8.280	2,18	379.123
Periodo: 1986-2006	26.333	1,41	1.861.909
Periodo: 2007	1.175	1,15	102.139
Total:.....	38.145	1,53	2.487.150
Recién nacidos muertos			
Periodo: 1980-1985	208	6,37	3.267
Periodo: 1986-2006	425	4,19	10.140
Periodo: 2007	27	6,73	401
Total:.....	660	4,78	13.808
Recién nacidos vivos+mueurtos			
Periodo: 1980-1985	8.488	2,22	382.390
Periodo: 1986-2006	26.758	1,43	1.872.049
Periodo: 2007	1.202	1,17	102.540
Total	36.448	1,55	2.356.979

Métodos

1. Metodología estadística:

Se han analizado tres tipos de distribuciones de la frecuencia: la *distribución temporal* (por años o por períodos de tiempo), la *distribución geográfica* (por Comunidades Autónomas), y la *distribución témporo-espacial* (por años o períodos de tiempo, y por Comunidades Autónomas).

Las **distribuciones temporales**, se han analizado mediante modelos de regresión lineal, ajustando cada distribución de frecuencias a una recta, viendo si la distribución se ajusta al modelo lineal, y observando si la tendencia global (creciente o decreciente) es, o no, estadísticamente significativa. Para determinar si la tendencia es creciente o decreciente, se calcula el valor de la pendiente de la recta, representada como "b", de modo que si "b" es positiva, la tendencia es de incremento, mientras que si "b" es negativa la tendencia es decreciente. La intensidad del incremento o el descenso viene determinada por el valor absoluto de "b", de tal forma que a mayor valor absoluto de "b", mayor intensidad del aumento o disminución de la frecuen-

cia. A lo largo de este capítulo, el valor de "b" se ha expresado en tanto por 10.000, indicando así, como promedio, cuántos casos más, o cuántos casos menos, nacen cada año con el defecto en cuestión, por cada 10.000 nacimientos. Por ejemplo, si $b = 0,34$, lo que se registra es un incremento de la frecuencia a lo largo del tiempo a razón de 0,34 casos más cada año, por cada 10.000 nacimientos, o lo que es lo mismo, 34 casos más al año por cada millón de nacimientos. Por el contrario, si el valor de b fuera -0,34, indicaría que cada año se producen 34 casos menos por cada millón de nacimientos. A partir de este modelo de regresión lineal, se han hecho dos tipos de inferencias, mediante el cálculo de la ji-cuadrado (χ^2):

- En primer lugar, se ha calculado la ji-cuadrado con un grado de libertad (que en las gráficas se ha incluido abreviadamente como $\chi^2_{TEND.}$) para conocer si la tendencia global es estadísticamente significativa. Cuando dicha tendencia es estadísticamente significativa, en las gráficas de distribución temporal se ha incluido el valor de "b", expresado en tanto por 10.000.
- En segundo lugar, para determinar si la distribución temporal se desvía o se ajusta al modelo lineal, se ha calculado la ji-cuadrado con k-2 grados de libertad,

TABLA 2
COBERTURA DEL REGISTRO DE NACIMIENTOS DEL ECEMC
(Según datos del INE para 2006)¹¹

COMUNIDAD AUTÓNOMA	NACIMIENTOS EN EL ECEMC Año 2006	NACIMIENTOS EN ESPAÑA Año 2006	COBERTURA DEL ECEMC EN 2006 (%)
Andalucía	12.181	95.304	12,78
Aragón	1.917	12.280	15,61
Principado de Asturias	1.650	7.596	21,72
Islas Baleares ^(a)	1.927	11.675	16,51 ^(a)
Canarias ^(b)	4.286	20.668	20,74 ^(b)
Cantabria	528	5.229	10,10
Castilla-La Mancha	11.693	20.389	57,35
Castilla y León	6.820	19.775	34,49
Cataluña	9.758	82.300	11,86
Comunidad Valenciana	14.539	52.756	27,56
Extremadura	6.733	10.118	66,54
Galicia	3.765	21.392	17,60
La Rioja	591	3.070	19,25
Comunidad de Madrid	4.611	71.912	6,41
Región de Murcia	14.237	18.091	78,70
Comunidad Foral de Navarra ^(c)	—	6.551	— ^(c)
País Vasco	6.724	20.026	33,58
Ceuta y Melilla ^(d)	—	2.163	— ^(d)
TOTAL	101.960	481.295	21,18

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

(b) En el año 2006, los datos de las Islas Canarias procedían sólo de Tenerife.

(c) Esta Comunidad dejó de colaborar en el ECEMC en 2005.

(d) Ceuta y Melilla nunca han colaborado en el ECEMC.

donde “k” es el número de períodos considerados. En las gráficas aparece como $\chi^2_{\text{DES.}}$. Si ésta es estadísticamente significativa, indica que la distribución se desvía del modelo lineal, pudiendo ser ello debido a que el incremento o descenso sigue un modelo curvilíneo o a que se han registrado oscilaciones a lo largo del tiempo. Cuando $\chi^2_{\text{DES.}}$ es estadísticamente significativa, se ha incluido su valor en las gráficas de distribución temporal, y se ha tenido en cuenta además el valor de la $\chi^2_{\text{ENTRE.}}$ (ji-cuadrado con k-1 grados de libertad), que determina si hay diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes valores registrados en cada período considerado.

En todos los análisis temporales año a año llevados a cabo en este capítulo, el primer punto de la gráfica incluye los datos agrupados para el *período base* o *período de referencia*, comprendido entre 1980 y 1985, puesto que a lo largo del mismo no se produjeron variaciones significativas de la frecuencia y, por otra parte, la frecuencia registrada durante esos años no estaba modificada por las interrupciones voluntarias del embarazo (IVE), ya que éstas no eran legales en ningún supuesto. Por tanto, la frecuencia registrada en ese período constituye una referencia de gran valor, con la cual se pueden comparar cualquier cifra observada con posterioridad, y la diferencia entre ambas puede ofrecer una estimación del impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal de los defectos congénitos susceptibles de ser diagnosticados intraútero.

Cuando en lugar de analizar los datos año a año, se han estudiado agrupados en períodos más amplios, se han considerado los 3 períodos que habitualmente se incluyen en los análisis de vigilancia epidemiológica llevados a cabo en el ECEMC, y que han sido detallados en el apartado de “Material analizado”: el período base (1980-1985), el período posterior a la aprobación de la ley que permite la IVE tras la detección de alteraciones fetales (1986-2006), y el año 2007.

En lo que respecta a la metodología de análisis de la **distribución geográfica de la frecuencia (por Comunidades Autónomas)**, con el fin de determinar si dicha distribución es homogénea o heterogénea, se ha calculado la ji-cuadrado con k-1 grados de libertad, donde “k” es el número de CC.AA. que han aportado datos en el período considerado. La hipótesis nula de dicha prueba establece que la distribución geográfica de la frecuencia es homogénea. Ello quiere decir que si de la prueba se obtiene un resultado estadísticamente significativo, se rechaza la hipótesis nula, lo que equivale a aceptar que la distribución geográfica de la frecuencia es heterogénea.

A lo largo de todo el capítulo, se han considerado estadísticamente significativos aquellos resultados de las

pruebas de inferencia que implican un valor de “p” inferior a 0,05.

2. Protocolo de investigación de “clusters” (conurrencias inusuales de casos)

Es muy común en Epidemiología hablar de *clusters*, utilizando la terminología anglosajona para definir la acumulación de casos, por encima del valor esperado, en un momento o lugar concretos. Ya se ha explicado cuál es la metodología que conduce a la determinación de las variaciones estadísticamente significativas de la frecuencia. Si lo que se ha observado es un descenso de la frecuencia, aunque éste debe ser investigado, porque detrás de ese descenso puede encontrarse un factor preventivo, generalmente preocupa menos que si lo que se ha detectado es un incremento estadísticamente significativo de la frecuencia. En tal caso, de lo que se trata es de investigar qué factor o factores, y qué cambios en el medio en cuestión, han podido ser los responsables del aumento en el número de casos. Para ello, se debe ser muy cautos y muy críticos, y seguir unas pautas muy depuradas, con el fin de determinar el origen del incremento y, en definitiva, las potenciales causas del defecto de que se trate. En varios programas de vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos en otros países¹²⁻¹⁶, se han publicado las pautas de investigación de los mencionados *clusters*. En el ECEMC, se sigue un protocolo propio, que coincide en varios de sus puntos con los de otros programas, pero que tiene además sus particularidades. Tales particularidades se basan en la estrecha colaboración entre el Grupo Periférico y el Grupo Coordinador del ECEMC, que facilita la elaboración de hipótesis causales, y su rápida comprobación. Dicho *protocolo de investigación de clusters del ECEMC*, ya ha sido descrito en detalle en ediciones anteriores de este Boletín^{7,17}, pero básicamente consiste en desarrollar las siguientes fases:

- a) En primer lugar, hay que descartar que el incremento en el número de casos registrados pueda ser debido a cuestiones metodológicas.
- b) A continuación, ha de analizarse la frecuencia en el período inmediatamente anterior, para averiguar si es un incremento puntual, como base para tratar de establecer si ha podido ser una acumulación de casos puramente estocástica (que no es raro en defectos poco frecuentes).
- c) Ha de observarse también la evolución de la frecuencia a lo largo de un período más amplio, para determinar si sigue algún patrón cíclico.
- d) Seguidamente, se identifican los casos de causa conocida, para poder excluirlos de los análisis posteriores si es

preciso, y seguir así la investigación en el grupo de causa desconocida.

- e) Se repite el análisis excluyendo los casos de causa conocida, y se observa si se mantiene la significación estadística del *cluster*.
 - f) Si el incremento en el número de casos sigue siendo estadísticamente significativo, se delimita el período concreto y el área geográfica en los que ha transcurrido la gestación de los casos registrados.
 - g) A continuación se analizan clínicamente los casos para observar si la mayoría presentan el defecto aislado o asociado a otros defectos, y si hay algún patrón recurrente de defectos. También se intenta correlacionar los tipos clínicos identificados con algún período o área geográfica concretos.
 - h) El paso siguiente consiste en examinar detalladamente las historias de los casos detectados para tratar de encontrar algún denominador común entre ellos (además del momento o lugar de nacimiento), que pudiera considerarse responsable de la aparición del defecto.
 - i) Si tras seguir todos estos pasos, no se encuentra ningún factor que pudiera ser causante del incremento de la frecuencia, ésta se mantiene bajo vigilancia en los períodos subsiguientes.
 - j) Si se considera necesario, se contacta con los médicos responsables de la colaboración con el ECEMC en las áreas implicadas, así como con las autoridades sanitarias oportunas, con el fin de tratar de indagar más acerca de posibles factores causales, elaborar hipótesis y tratar de comprobarlas.
 - k) Si el Grupo Coordinador del ECEMC lo estima oportuno, contacta con el ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research)¹⁸, o el EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies)¹⁹, de los que el ECEMC es miembro desde hace varias décadas, para recabar información sobre la distribución y variaciones anormales de la frecuencia del defecto o defectos en cuestión, en otros países de todo el mundo.
 - l) Si se logra identificar algún factor causante del incremento de la frecuencia, o existen fuertes sospechas acerca del mismo, los resultados se comunican a los responsables de la colaboración con el ECEMC y a las autoridades competentes con el fin de que se puedan adoptar las medidas preventivas más oportunas.
 - m) Si el hallazgo puede ser de interés para el resto de la comunidad científica, se redactan los resultados del estudio con vistas a su publicación en alguna revista especializada.
- A lo largo del tiempo, se han ido introduciendo modificaciones en este protocolo general del ECEMC, siempre tratando de incrementar su eficacia, ya que tiene la flexibilidad necesaria para poder adaptarlo a cada caso concreto.

Resultados de la Vigilancia Epidemiológica y Comentarios

1. Frecuencia Global de Defectos Congénitos

La Tabla 1, además de detallar el material utilizado para los análisis mostrados en este capítulo, incluía el porcentaje de recién nacidos con defectos congénitos en cada período considerado. Dicho porcentaje, como se puede apreciar en las líneas inferiores de la tabla, que incluyen los datos sobre el total de nacimientos (nacidos vivos y muertos intra-útero) ha seguido una evolución decreciente a lo largo del tiempo, pasando desde el 2,22% registrado en el período base (1980-1985), hasta el 1,43% en el período posterior, y el 1,17% en el año 2007. Se considera que tal descenso es atribuible, fundamentalmente, al impacto del diagnóstico prenatal y subsiguiente interrupción de una determinada proporción de gestaciones en las que el feto presenta alteraciones de su desarrollo. En mucha menor medida, ese descenso puede estar reflejando también el resultado de las diversas campañas de prevención y el incremento de la cultura sanitaria de la población, así como un mejor cuidado médico del embarazo, todo lo cual ha ido promoviendo la aplicación de algunas medidas preventivas conocidas en relación con los defectos congénitos.

Como ya se ha comentado en algún estudio previo de vigilancia epidemiológica en el ECEMC⁷, un dato que puede llamar la atención es el hecho de que en el grupo de recién nacidos vivos, la frecuencia registrada en el período 1976-1979 fuera inferior a la observada en el período siguiente (1980-1985). Sin embargo, es un hallazgo lógico, teniendo en cuenta que en los primeros años de funcionamiento del programa, el número de hospitales que colaboraban era aún reducido, por lo que la muestra era menos representativa de la población española que en períodos posteriores. Con el tiempo, el número de hospitales que colaboran fue incrementándose y la evolución de las técnicas diagnósticas neonatales, y luego también prenatales, fueron haciendo posible el diagnóstico precoz de alteraciones que, en etapas previas, difícilmente podían ser diagnosticadas. Todo ello contribuyó a ese aparente incremento en la frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos.

También es llamativa, entre los datos recogidos en la Tabla 1, la frecuencia relativamente elevada de recién nacidos muertos con defectos congénitos en el año 2007 (6,73%), que supera ligeramente incluso a la cifra basal registrada entre 1980 y 1985 (6,37%). Sin embargo, la cifra registrada en 2007 no difiere significativamente de la del período basal y, a lo largo de los 28 años estudiados, sólo es superior a la observada en 2001, 2002 y 2006, por lo que

podría tratarse simplemente de una oscilación muestral. No obstante, existe también la posibilidad de que se relacione con el incremento de población inmigrante, ya que entre los nacidos muertos con defectos congénitos en el año 2007, en 9 de los 13 en los que estaba especificada la procedencia de los padres, al menos uno de ellos era extranjero. Por ello, no se puede descartar que la frecuencia registrada pudiera ser resultado de una situación socio-sanitaria en este grupo de población, que fuera determinante de un mayor riesgo para defectos congénitos en la descendencia y/o de muerte prenatal, lo que habría de ser tenido en cuenta a la hora de diseñar los planes de prevención de defectos congénitos y las pautas del cuidado del embarazo en estos grupos poblacionales. Por lo que se refiere al tipo de defectos que presentaban los nacidos muertos registrados en 2007, 2 tenían gastrosquisis, lo que supone una frecuencia para este defecto significativamente superior a la registrada entre los nacidos muertos en el período de referencia (1980-1985), si bien uno de ellos era hijo de una madre de 21 años, y precisamente la edad materna muy joven está considerada como un factor de riesgo para este defecto. Dicha madre era además inmigrante, lo que podría ir asociado, como se ha indicado más arriba, a una situación socio-sanitaria que pudiera incrementar el riesgo para gastrosquisis. Hubo, por otra parte, 2 casos con un defecto de la pared corporal, lo que implica una frecuencia superior a la registrada en el período basal, siendo también uno de los casos hijo de otra madre inmigrante.

2. Frecuencia Global de Defectos Congénitos por Comunidades Autónomas y por Hospitales Participantes en el ECEMC

Hay varias circunstancias que hacen posible que en el ECEMC se pueda realizar la vigilancia epidemiológica de la frecuencia de defectos congénitos por Comunidades Autónomas y por hospitales. La principal de todas ellas es que la información se recoge con una **metodología uniforme** en todos los hospitales participantes, y se procesa posteriormente, también de forma idéntica, con los mismos criterios y controles de calidad. Por otra parte, como ya se ha comentado, la base del registro es hospitalaria, lo cual implica que la identificación de los casos se realiza entre el total de nacimientos ocurridos en cada hospital participante en el Estudio. Como además, en España, cerca del 100% de los partos tienen lugar en el ámbito hospitalario, y cada hospital de la red sanitaria pública tiene asignada un área de población según su lugar de residencia, dado que la mayoría de los hospitales del ECEMC son públicos, es posible efectuar los análisis por áreas geográficas. Puesto que los

datos se recogen de forma uniforme en todos los hospitales, nada impide que éstos se puedan sumar, y obtener así los datos por provincias o por Comunidades Autónomas.

Sin embargo, hay varios factores que pueden condicionar la frecuencia registrada en cada hospital, que no tienen nada que ver con los agentes causales de los defectos, y que conviene tener en cuenta a la hora de analizar dicha frecuencia.

Factores que pueden condicionar la frecuencia observada en los distintos hospitales:

- a) **Disponibilidad de medios para la detección de anomalías:** Aunque todos los hospitales tienen un equipamiento básico equivalente, hay ciertos defectos congénitos cuyo diagnóstico puede requerir medios, tanto materiales de alta sensibilidad como personal especializado, que pueden estar disponibles sólo en determinados centros. Esta situación, podría ser causante de las variaciones en la frecuencia de ciertos defectos entre los hospitales.
- b) **Transferencia de embarazos de riesgo a hospitales de referencia:** Está claro que no todos los embarazos requieren la misma atención sanitaria, y mientras unos pueden ser controlados en niveles sanitarios más básicos, otros van a precisar una atención más especializada. Por este motivo, hay una cierta proporción de gestaciones y partos que son atendidos en hospitales distintos de los que les corresponderían en condiciones normales. La detección de alteraciones en el feto es uno de los motivos por los que se transfieren algunas gestaciones y partos a los centros de referencia, generalmente dentro de la misma Comunidad Autónoma, o incluso a otra Autonomía, para poder proporcionar la atención más adecuada al recién nacido. Por tanto, en esos hospitales de referencia se registrará una frecuencia de defectos congénitos superior a la que en principio cabría esperar y, por el contrario, en los hospitales en los que tendrían que haber nacido esos niños, la frecuencia registrada será inferior a la esperada. Así pues, en los datos del ECEMC pueden darse varias situaciones:
 - Si en una Comunidad Autónoma participan en el ECEMC tanto el hospital (u hospitales) de referencia como los hospitales que derivan partos al mismo, la frecuencia global registrada en la Comunidad no se verá alterada por el flujo de partos de unos hospitales a otros, al compensarse los descensos y los ascensos que tienen lugar en los distintos tipos de hospitales. Sin embargo, la frecuencia en cada hospital sí dependerá del tipo de partos que se atienden en cada uno de ellos.
 - Si en una Autonomía participa en el ECEMC el hospital de referencia, pero no colaboran todos los centros

que están refiriendo partos al primero, la frecuencia global registrada en el ECEMC en esa circunscripción autonómica estará relativamente elevada.

- Por el contrario, si en una Comunidad es el hospital de referencia el que no aporta datos al ECEMC, pero sí participan los hospitales que refieren partos al primero, la frecuencia registrada tanto en esos hospitales como en la Comunidad será menor que la esperada.

Para tratar de corregir estas desviaciones de la frecuencia, hace ya bastantes años, se incluyó en los protocolos del ECEMC una pregunta acerca de si el parto fue o no referido desde otro hospital, y el hospital concreto del que procede. Esto permite asignar cada caso a su hospital de procedencia.

c) **Interrupciones Voluntarias del Embarazo (IVE) tras la detección prenatal de anomalías:** Dado que hay una cierta proporción de gestaciones que están siendo interrumpidas tras la detección de anomalías en el feto, lógicamente, la frecuencia registrada al nacimiento para esas anomalías está siendo menor que la esperada. Un factor muy importante a tener en cuenta en este sentido, son las posibilidades de diagnóstico prenatal de alteraciones fetales, por lo que cuanto mayor es la dotación de un hospital, mayores son las posibilidades de detección, mayor también el número de IVE, y menor el número de recién nacidos con defectos. Esto, evidentemente, plantea un problema a la hora de llevar a cabo el análisis de las frecuencias de las distintas anomalías congénitas, y su comportamiento secular y espacial. Un modo de solventar este problema, sería agregar a los datos de los recién nacidos, los datos sobre las IVE realizadas tras la detección de anomalías fetales. De hecho, así es como se viene haciendo en registros de otros países^{20,21}. Sin embargo, esto también plantea problemas porque, por una parte, casi la totalidad de las IVE no se realizan en los centros de la red sanitaria pública (el 97,49% de las IVE realizadas en el año 2006 en España, se llevaron a cabo en centros privados²²). Por otra parte, no se recogen datos clínicos de los fetos producto de las IVE, ni datos acerca de sus gestaciones, y a la mayoría de esos fetos tampoco se les realizan estudios de anatomía patológica o citogenética, por lo que la información sobre los mismos es muy limitada. Otro problema adicional es que, aun si se pudiera disponer de toda la información sobre las IVE, el hecho de sumar los datos sobre las mismas a los de los recién nacidos, proporcionaría una cifra sobrevalorada de la frecuencia real que se observaría al nacimiento. Esto es debido a que una cierta proporción de gestaciones objeto de una IVE, finalizarían en abortos espontáneos si no se practicara la IVE, por lo que no deberían contabilizarse junto a los recién nacidos, tal

como se demostró en un trabajo realizado en el ECEMC hace unos años²³. Además, las IVE no se realizan todas en la misma semana de gestación, existiendo un amplio margen de tiempo, que puede situarse fundamentalmente entre la semana 13 y la 22. Esta situación hace que la frecuencia que se obtiene al sumar las IVE a los recién nacidos sea diferente en cada lugar. En conclusión, la corrección de la frecuencia que se viene aplicando en multitud de registros de todo el mundo, es incorrecta. Sin embargo, al ser la única posible, se sigue utilizando como un modo de adaptar la frecuencia con fines de vigilancia. Aunque no todos los hospitales del ECEMC pueden proporcionar datos sobre las IVE, en el ECEMC se sigue esa metodología. Desde 1987, que es el año en el que se notificaron las primeras IVE al ECEMC, hasta 2007, se han registrado un total de 1.482 IVE por defectos congénitos procedentes de 43 hospitales ubicados en 15 Comunidades Autónomas y el Principado de Andorra. Los datos más recientes hechos públicos por el Ministerio de Sanidad y Consumo en relación con las IVE correspondientes al año 2006²², indican que en dicho año se realizaron en España 101.592 IVE, y que el 2,83% de ellas (2.875) fueron debidas a riesgo fetal. Dado que en 2006 el ECEMC registró 187 IVE, esta cifra representa el 6,50% del total de IVE llevadas a cabo por riesgo fetal. Sin embargo, este porcentaje debe ser superior, teniendo en cuenta que en el ECEMC sólo se registran las IVE por defectos congénitos, mientras que en los datos del Ministerio, bajo el supuesto de riesgo fetal, se incluyen también aquéllas en las que ha habido exposición a algún teratógeno o a algún factor del que se sospeche que pudiera comportar riesgo para el desarrollo fetal, aunque no se haya comprobado que el feto presenta alteraciones.

Para interpretar correctamente los datos reflejados en la Tabla 3, es preciso tener en cuenta todos los aspectos comentados. En dicha tabla figura la distribución de la frecuencia de casos con defectos congénitos por Comunidades Autónomas y por hospitales, en los tres periodos de tiempo ya definidos bajo los epígrafes de Material y Métodos. Además, la Tabla 3 está dividida en dos partes: en la parte izquierda se incluyen los datos correspondientes a los recién nacidos, y en la parte derecha (bajo el encabezamiento "Recepción nacidos+IVE, y partos referidos en centros de procedencia"), la frecuencia corregida al sumar los datos disponibles de las IVE a los de los recién nacidos e incluyendo los partos referidos en sus hospitales de procedencia. Los datos se han desglosado para cada hospital, y los hospitales aparecen agrupados por Comunidades Autónomas, figurando el total de cada Autonomía bajo los datos de los hospitales que participan en el ECEMC en cada Comunidad Au-

TABLA 3

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2006 y 2007

HOSPITALES	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. ^(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2006			2007			80-85	86-2006	2007
	Total RN	Nº. Defectos Congénitos	%	Total RN	Nº. Defectos Congénitos	%	Total RN	Nº. Defectos Congénitos	%	%	%	%
ANDALUCÍA												
1:	-	-	-	7201	79	1,10	-	-	-	-	1,01	-
6:	12444	257	2,07	33026	325	0,98	-	-	-	2,07	0,98	-
36:	-	-	-	15419	105	0,68	1152	1	0,09	-	0,69	0,09
44:	-	-	-	7807	136	1,74	2800	41	1,46	-	1,65	1,39
45:	20221	241	1,19	-	-	-	-	-	-	1,19	-	-
61:	4143	31	0,75	7630	66	0,87	-	-	-	0,75	0,87	-
62:	2873	91	3,17	24843	428	1,72	1213	11	0,91*	3,17	1,75	0,91*
68:	-	-	-	35529	455	1,28	1439	8	0,56	-	1,28	0,56
70:	-	-	-	1520	21	1,38	-	-	-	-	1,38	-
76:	-	-	-	2974	65	2,19	-	-	-	-	2,19	-
79:	-	-	-	21822	214	0,98	1506	11	0,73	-	0,98	0,73
94:	-	-	-	28428	171	0,60	2319	12	0,52	-	0,60	0,52
109:	-	-	-	16426	158	0,96	1443	20	1,39	-	0,96	1,39
128:	-	-	-	2224	11	0,49	-	-	-	-	0,49	-
137:	-	-	-	3785	22	0,58	-	-	-	-	2,54	-
140:	-	-	-	986	40	4,06	519	10	1,93	-	4,06	1,93
142:	-	-	-	267	7	2,62	499	6	1,20	-	2,62	1,20
TOTAL	39681	620	1,56	209887	2303	1,10	12890	120	0,93*	1,56	1,13	0,92*
ARAGÓN												
74:	-	-	-	10734	146	1,36	686	4	0,58	-	1,35	0,58
90:	-	-	-	8468	34	0,40	665	0	0,00	-	0,41	0,00
91:	-	-	-	8391	131	1,56	610	4	0,66	-	1,55	0,66
121:	-	-	-	342	4	1,17	-	-	-	-	1,17	-
TOTAL	-	-	-	27935	315	1,13	1961	8	0,41	-	1,12	0,41
PRINCIPADO DE ASTURIAS												
17:	-	-	-	4804	68	1,42	-	-	-	-	1,66	-
52:	2182	41	1,88	1542	29	1,88	-	-	-	1,88	1,88	-
53:	-	-	-	16204	223	1,38	1086	12	1,10	-	1,38	1,10
55:	2964	73	2,46	11255	219	1,95	497	13	2,62	2,46	2,12	2,62
86:	-	-	-	3422	80	2,34	136	3	2,21	-	2,82	3,62
TOTAL	5146	114	2,22	37227	619	1,66	1719	28	1,63*	2,22	1,79	1,74
ISLAS BALEARES^(b)												
16:	2235	61	2,73	11145	228	2,05	308	0	0,00*	2,73	2,05	0,00*
130:	-	-	-	6392	80	1,25	1309	8	0,61	-	1,56	0,84
143:	-	-	-	-	-	-	1789	37	2,07	-	-	2,12
TOTAL	2235	61	2,73	17537	308	1,76	3406	45	1,32*	2,73	1,87	1,44*
CANARIAS												
27:	-	-	-	47930	550	1,15	4104	47	1,15	-	1,55	1,84
31:	3112	198	6,36	-	-	-	-	-	-	6,36	-	-
60:	-	-	-	16433	265	1,61	-	-	-	-	1,61	-
69:	-	-	-	197	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
TOTAL	3112	198	6,36	64560	815	1,26	4104	47	1,15*	6,36	1,57	1,84*
CANTABRIA												
28:	-	-	-	46997	848	1,80	-	-	-	-	2,06	-
126:	-	-	-	3185	68	2,14	547	8	1,46	-	2,14	1,46
TOTAL	-	-	-	50182	916	1,83	547	8	1,46	-	2,06	1,46

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

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2006 y 2007

HOSPITALES	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. ^(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2006			2007			80-85	86-2006	2007
	Total RN	Defectos Congénitos Nº.	%	Total RN	Defectos Congénitos Nº.	%	Total RN	Defectos Congénitos Nº.	%	%	%	%
CASTILLA-LA MANCHA												
2:	8032	76	0,95	23656	168	0,71	468	0	0,00*	0,95	0,71	0,00*
3:	7637	207	2,71	25965	377	1,45	1955	23	1,18*	2,71	1,46	1,18*
13:	21430	417	1,95	61987	1189	1,92	4278	102	2,38	1,95	1,92	2,43
18:	5885	102	1,73	11596	130	1,12	565	2	0,35*	1,73	1,13	0,35*
19:	290	4	1,38	3279	56	1,71	-	-	-	1,38	1,71	-
20:	5306	398	7,50	15480	531	3,43	677	4	0,59*	7,50	3,44	0,59*
21:	4521	130	2,88	27204	420	1,54	-	-	-	2,88	1,54	-
85:	-	-	-	55203	799	1,45	3366	41	1,22	-	1,45	1,54
97:	-	-	-	6096	51	0,84	297	1	0,34	-	0,85	0,34
TOTAL	53101	1334	2,51	230466	3721	1,61	11606	173	1,49*	2,51	1,62	1,60*
CASTILLA Y LEÓN												
9:	8446	115	1,36	21903	199	0,91	1210	7	0,58*	1,36	0,89	0,58*
14:	9720	82	0,84	22716	264	1,16	991	24	2,42**	0,84	1,15	2,42**
38:	12794	268	2,09	39875	685	1,72	2296	27	1,18*	2,09	1,68	1,05*
40:	6839	59	0,86	-	-	-	-	-	-	0,86	-	-
51:	12610	493	3,91	38221	1405	3,68	2093	22	1,05*	3,91	3,72	1,05*
64:	-	-	-	4021	60	1,49	-	-	-	-	1,49	-
73:	-	-	-	7431	99	1,33	349	5	1,43	-	1,35	1,43
84:	-	-	-	19101	278	1,46	-	-	-	-	1,45	-
TOTAL	50409	1017	2,02	153268	2990	1,95	6939	85	1,22*	2,02	1,95	1,18*
CATALUÑA												
4:	11116	402	3,62	32659	1022	3,13	1656	54	3,26*	3,62	3,32	3,09
5:	11383	224	1,97	39288	465	1,18	2379	14	0,59*	1,97	1,18	0,59*
12:	2732	89	3,26	15885	149	0,94	1355	11	0,81*	3,26	0,94	0,81*
37:	7829	112	1,43	-	-	-	-	-	-	1,43	-	-
63:	2586	160	6,19	27958	572	2,05	-	-	-	6,19	2,54	-
75:	-	-	-	14613	261	1,79	1150	18	1,57	-	2,05	2,08
77:	-	-	-	20824	263	1,26	1680	12	0,71	-	1,32	0,95
81:	-	-	-	5820	279	4,79	459	22	4,79	-	4,94	4,79
82:	-	-	-	14064	173	1,23	-	-	-	-	1,23	-
83:	-	-	-	1023	12	1,17	-	-	-	-	1,17	-
102:	-	-	-	1294	8	0,62	145	0	0,00	-	0,62	0,00
110:	-	-	-	5339	87	1,63	-	-	-	-	1,92	-
120:	-	-	-	2335	7	0,30	-	-	-	-	0,30	-
132:	-	-	-	3236	15	0,46	-	-	-	-	0,46	-
136:	-	-	-	511	6	1,17	-	-	-	-	1,17	-
141:	-	-	-	396	2	0,51	-	-	-	-	1,01	-
TOTAL	35646	987	2,77	185245	3321	1,79	8824	131	1,48*	2,77	1,96	1,56*
COMUNIDAD VALENCIANA												
33:	-	-	-	7752	122	1,57	585	10	1,71	-	1,57	1,71
46:	15854	166	1,05	30028	88	0,29	2788	5	0,18*	1,05	0,28	0,18*
50:	3908	75	1,92	27875	381	1,37	2186	19	0,87*	1,92	1,67	1,54
71:	-	-	-	9508	129	1,36	-	-	-	-	1,39	-
80:	-	-	-	2326	56	2,41	-	-	-	-	2,41	-
111:	-	-	-	4369	79	1,81	473	9	1,90	-	1,88	2,52
116:	-	-	-	14467	123	0,85	1290	2	0,16	-	0,85	0,16
118:	-	-	-	441	4	0,91	-	-	-	-	0,91	-

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2006 y 2007

HOSPITALES	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. ^(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2006			2007			80-85	86-2006	2007
	Total RN	Nº.	%	Total RN	Nº.	%	Total RN	Nº.	%	%	%	%
122:	-	-	-	8653	33	0,38	651	0	0,00	-	0,38	0,00
123:	-	-	-	5347	55	1,03	-	-	-	-	1,03	-
124:	-	-	-	14372	198	1,38	1980	25	1,26	-	1,37	1,26
125:	-	-	-	5522	123	2,23	-	-	-	-	2,23	-
131:	-	-	-	2209	18	0,81	-	-	-	-	0,81	-
135:	-	-	-	1942	47	2,42	356	3	0,84	-	2,52	0,84
139:	-	-	-	5214	65	1,25	2564	28	1,09	-	1,47	1,55
144:	-	-	-	-	-	-	662	4	0,60	-	-	0,60
TOTAL	19762	241	1,22	140025	1521	1,09	13535	105	0,78*	1,22	1,16	1,00
EXTREMADURA												
23:	10576	95	0,90	31800	1057	3,32	1717	49	2,85**	0,90	3,26	2,80**
87:	-	-	-	41830	715	1,71	3119	19	0,61	-	1,67	0,61
98:	-	-	-	6494	117	1,80	408	3	0,74	-	1,82	0,74
99:	-	-	-	5274	161	3,05	899	38	4,23	-	3,11	4,23
100:	-	-	-	2978	53	1,78	354	2	0,56	-	1,81	1,12
104:	-	-	-	8106	107	1,32	579	6	1,04	-	1,37	1,04
TOTAL	10576	95	0,90	96482	2210	2,29	7076	117	1,65**	0,90	2,27	1,67**
GALICIA												
24:	7996	100	1,25	7025	39	0,56	-	-	-	1,25	0,56	-
25:	8847	156	1,76	10096	15	0,15	-	-	-	1,76	0,15	-
29:	29874	601	2,01	74065	917	1,24	3716	35	0,94*	2,01	1,23	0,94*
78:	-	-	-	1072	34	3,17	-	-	-	-	3,17	-
92:	-	-	-	5463	52	0,95	-	-	-	-	1,01	-
119:	-	-	-	3546	45	1,27	482	9	1,87	-	1,27	1,87
127:	-	-	-	972	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
134:	-	-	-	1428	15	1,05	-	-	-	-	1,05	-
TOTAL	46717	857	1,83	103667	1117	1,08	4198	44	1,05*	1,83	1,07	1,05*
LA RIOJA												
39:	12746	476	3,73	26203	201	0,77	-	-	-	3,73	0,77	-
129:	-	-	-	2978	82	2,75	620	6	0,97	-	3,01	1,60
TOTAL	12746	476	3,73	29181	283	0,97	620	6	0,97*	3,73	1,00	1,60*
COMUNIDAD DE MADRID												
8:	-	-	-	26758	304	1,14	2447	48	1,96	-	1,09	1,88
22:	-	-	-	291	10	3,44	-	-	-	-	3,10	-
32:	12638	366	2,90	4637	98	2,11	-	-	-	2,90	2,11	-
34:	461	7	1,52	-	-	-	-	-	-	1,52	-	-
56:	11826	126	1,07	57228	698	1,22	-	-	-	1,07	1,15	-
93:	-	-	-	19507	154	0,79	-	-	-	-	0,78	-
96:	-	-	-	12500	63	0,50	-	-	-	-	0,51	-
112:	-	-	-	1476	16	1,08	-	-	-	-	1,02	-
113:	-	-	-	5542	55	0,99	605	3	0,50	-	0,99	0,50
114:	-	-	-	2291	41	1,79	-	-	-	-	1,79	-
115:	-	-	-	26052	313	1,20	1891	24	1,27	-	1,81	1,89
117:	-	-	-	294	1	0,34	-	-	-	-	0,34	-
133:	-	-	-	8969	87	0,97	-	-	-	-	0,95	-
138:	-	-	-	3437	5	0,15	-	-	-	-	0,15	-
TOTAL	24925	499	2,00	168982	1845	1,09	4943	75	1,52*	2,00	1,16	1,72*

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2006 y 2007

HOSPITALES	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. ^(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2006			2007			80-85	86-2006	2007
	Total RN	Defectos Congénitos Nº.	%	Total RN	Defectos Congénitos Nº.	%	Total RN	Defectos Congénitos Nº.	%	%	%	%
REGIÓN DE MURCIA												
30:	7673	168	2,19	29774	553	1,86	1964	31	1,58*	2,19	1,86	1,58*
35:	1131	11	0,97	14800	153	1,03	2504	32	1,28	0,97	1,05	1,28
59:	2491	70	2,81	15881	384	2,42	826	11	1,33*	2,81	2,43	1,33*
89:	-	-	-	108695	1387	1,28	7002	66	0,94	-	1,24	0,90
95:	-	-	-	15666	188	1,20	1243	19	1,53	-	1,22	1,53
103:	-	-	-	1371	11	0,80	-	-	-	-	0,87	-
105:	-	-	-	8348	48	0,57	933	0	0,00	-	0,57	0,00
106:	-	-	-	508	7	1,38	-	-	-	-	1,38	-
107:	-	-	-	15259	45	0,29	1554	1	0,06	-	0,30	0,06
108:	-	-	-	181	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
TOTAL	11295	249	2,20	210483	2776	1,32	16026	160	1,00*	2,20	1,31	0,98*
COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA												
15:	15566	366	2,35	32778	369	1,13	-	-	-	2,35	1,10	-
TOTAL	15566	366	2,35	32778	369	1,13	-	-	-	2,35	1,10	-
PAÍS VASCO												
7:	24617	919	3,73	65049	558	0,86	781	7	0,90*	3,73	0,89	0,90*
41:	3254	143	4,39	-	-	-	-	-	-	4,39	-	-
48:	3015	42	1,39	-	-	-	-	-	-	1,39	-	-
54:	1849	46	2,49	-	-	-	-	-	-	2,49	-	-
57:	15571	161	1,03	-	-	-	-	-	-	1,03	-	-
58:	2863	55	1,92	31962	363	1,14	2468	19	0,77*	1,92	1,13	0,77*
65:	266	8	3,01	1337	11	0,82	-	-	-	3,01	0,82	-
66:	38	0	0,00	11807	353	2,99	897	24	2,68	0,00	3,02	2,68
TOTAL	51473	1374	2,67	110155	1285	1,17	4146	50	1,21*	2,67	1,19	1,21*
ANDORRA												
101:	-	-	-	3989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
TOTAL	-	-	-	3989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
TOTAL ECEMC												
382390	8488	2,22	1872049	26758	1,43	102540	1202	1,17*	2,22	1,48	1,26*	

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

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

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

tónoma. Los hospitales aparecen identificados por el número que tiene asignado en la base de datos del ECEMC, y su identificación completa se puede consultar en la Sección IX del Boletín, donde también han sido ordenados por Comunidades Autónomas. Para determinar si la frecuencia ha aumentado o disminuido de forma lineal a lo largo del tiempo, para cada hospital y cada Autonomía, se ha realizado un análisis de regresión lineal, tanto en los datos de recién nacidos, como en los de "recién nacidos+IVE e incluyendo los partos referidos en sus centros de procedencia".

Cuando el resultado de dicho análisis fue estadísticamente significativo, a la derecha del porcentaje de casos con defectos congénitos registrado en 2007 aparece un asterisco para indicar que dicha tendencia significativa es de descenso, y dos asteriscos para señalar que la tendencia significativa es de incremento. Cabe destacar los siguientes resultados:

a) **Frecuencia global de casos con defectos congénitos:** Se puede observar en la última línea de la Tabla 3. Como ya se ha comentado, dicha frecuencia global ha

ido descendiendo a lo largo de los 3 periodos considerados, de forma estadísticamente significativa, como consecuencia, fundamentalmente, del impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal.

- b) **Análisis por Comunidades Autónomas:** En 13 de las 17 Autonomías se ha producido un descenso estadísticamente significativo. La única Comunidad Autónoma en la que se ha registrado un incremento lineal estadísticamente significativo ha sido Extremadura, atribuible al incremento registrado en el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres, que será comentado en el siguiente epígrafe. No obstante, la frecuencia registrada en Extremadura en 2007 ha sido exactamente igual que la observada en 2006, y es significativamente inferior a la observada en el periodo 1986-2006, que es la tónica general en el resto de las Comunidades. Como ya se ha comentado en ediciones anteriores del Boletín del ECEMC, el incremento global observado en Extremadura se debe a varios motivos. En primer lugar, la frecuencia registrada en el ECEMC entre 1980 y 1985 en esa Comunidad (0,90 por 10.000 nacimientos) era muy inferior a la global del ECEMC (2,22 por 10.000), posiblemente porque en aquel momento sólo había un hospital extremeño colaborando en el ECEMC, y éste no debía ser representativo de la situación de toda Extremadura. En segundo lugar, en aquel momento, muchos de los embarazos y partos de riesgo tenían que ser derivados a hospitales mejor dotados, incluso de otras Comunidades Autónomas, como Madrid o Andalucía. En las últimas décadas, sin embargo, los medios asistenciales, tanto obstétricos como neonatológicos, han mejorado muy notablemente en Extremadura, lo que ha permitido la detección precoz de alteraciones que antes se diagnosticaban en etapas posteriores del desarrollo, y se ha podido atender en esta Comunidad a pacientes que antes tenían que ser derivados a otros centros, lo cual incrementa el número de casos registrados al nacimiento en Extremadura, sin que ello excluya que pudiera existir a un mayor riesgo para defectos congénitos en esta Autonomía, aunque éste no se ha podido demostrar, al menos por el momento.
- c) **Hospitales en los que la frecuencia ha aumentado:** Únicamente ha habido 2 hospitales en los que la frecuencia ha aumentado significativamente a lo largo del tiempo, como ya se ha venido observando en años previos^{7,17}: el Hospital Virgen de la Concha, de Zamora (Castilla y León), y el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres (Extremadura). Hay que tener en cuenta que en ambos la frecuencia basal registrada entre 1980 y 1985 era relativamente baja, seguramente por los condicionantes técnicos que presentaban, por lo que siendo bajo el valor de la frecuencia del punto de partida de la dis-

tribución temporal, es mayor la probabilidad de observar un incremento significativo a lo largo del tiempo. En el Hospital Virgen de la Concha (Zamora), la frecuencia registrada en 2007 es algo inferior a la observada en 2006, siguiendo, por tanto, la tónica general de descenso secular observada. Además, al revisar los casos en detalle, no se aprecia que existan cuadros clínicos recurrentes, que pudieran hacer pensar en factores causales relacionados y circunscritos al área de Zamora. Por lo que se refiere al Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres), se considera que, aparte de que la frecuencia basal no es la real, en el incremento de la frecuencia participan activamente las mejoras técnicas que se han producido en Extremadura y que se reflejan, por ejemplo, en el aumento de la frecuencia de alteraciones renales y cardíacas, que ahora son más fácilmente diagnosticables.

- d) **Estudio de la frecuencia corregida al sumar las IVE a los datos de los recién nacidos y considerando los partos referidos en los hospitales de los que proceden** (parte derecha de la tabla): Realmente existen pocas diferencias entre los resultados observados en los recién nacidos y los que se aprecian al aplicar la corrección teniendo en cuenta las IVE y los partos referidos, lo cual es lógico, puesto que sólo algunos hospitales están notificando las IVE, y en algunos de ellos la notificación podría ser incompleta. Sólo en algunos hospitales varía ligeramente la frecuencia, y los únicos cambios estadísticamente significativos se observan en el Principado de Asturias, en el Hospital Dr. Trueta (de Girona), en el Hospital Dr. Peset (de Valencia) y el total de la Comunidad Valenciana. En todos estos casos, el descenso de la frecuencia observado en recién nacidos deja de ser significativo al aplicar la corrección, porque en todos ellos se está haciendo un esfuerzo muy considerable por registrar las IVE por defectos congénitos. La importancia de ese registro es enorme, aunque su explicación excede los objetivos de este artículo.

3. Frecuencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

Hay una serie de 33 defectos, que han sido seleccionados en el ECEMC por su interés sanitario, al presentar una frecuencia basal relativamente elevada al nacimiento, y/o por la considerable morbi-mortalidad que llevan asociadas. Algunos de ellos son, en realidad, grupos de defectos (como ocurre con las cardiopatías y anomalías de los grandes vasos, los angiomas cutáneos, los nevus, o las malposiciones de los pies). Cada año, se viene estudiando en el ECEMC la evolución de su frecuencia en los tres periodos habitua-

les, que se puede observar en la Tabla 4, con datos hasta el año 2007. En dicha Tabla 4, los defectos han sido dispuestos por orden decreciente de su frecuencia registrada en 2007. Para cada defecto se ha detallado, en cada período, el número de casos, la frecuencia por cada 10.000 recién nacidos, y el intervalo de confianza de dicha frecuencia al 95%, indicativo del rango dentro del cual se puede encontrar la frecuencia poblacional, teniendo en cuenta el tamaño de la muestra estudiada. El intervalo de confianza sirve además para determinar si existen diferencias significativas

entre frecuencias, de modo que si sus intervalos de confianza se imbrican, ambas frecuencias podrían ser iguales, mientras que si no se imbrican se puede concluir que son significativamente distintas.

De los datos expresados en la Tabla 4 se deduce que los defectos más frecuentes en 2007, entre los seleccionados, fueron: las *cardiopatías congénitas (incluyendo las alteraciones de los grandes vasos)* (con una frecuencia al nacimiento de 14,82 casos por cada 10.000 nacimientos), el *hipospadias* (12,19 por 10.000), los *angiomas cutáneos* (10,24

TABLA 4
FRECUENCIA GLOBAL DE 33 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA, EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2006 Y 2007

DEFECTO	1980-1985			1986-2006			2007		
	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%
Cardiopatías/Anomalías grandes vasos **	317	8,29	(7,40-9,23)	3026	16,16	(15,59-16,75)	152	14,82	(12,56-17,27)
Hipospadias*	692	18,10	(16,77-19,47)	2757	14,73	(14,18-15,28)	125	12,19	(10,15-14,42)
Angiomas cutáneos*	501	13,10	(11,98-14,27)	1638	8,75	(8,33-9,18)	105	10,24	(8,37-12,29)
Síndrome de Down *	565	14,78	(13,58-16,02)	1966	10,50	(10,04-10,97)	83	8,09	(6,45-9,93)
Apéndice preauricular*	481	12,58	(11,48-13,73)	1768	9,44	(9,01-9,89)	72	7,02	(5,49-8,74)
Nevus*	404	10,57	(9,56-11,62)	1119	5,98	(5,63-6,33)	61	5,95	(4,55-7,54)
Reducción de extremidades*	272	7,11	(6,29-7,98)	1066	5,69	(5,36-6,04)	46	4,49	(3,28-5,88)
Labio leporino ± fisura paladar *	248	6,49	(5,70-7,32)	950	5,07	(4,76-5,40)	45	4,39	(3,20-5,76)
Micrognatia o retrognatia*	246	6,43	(5,65-7,26)	1078	5,76	(5,42-6,11)	42	4,10	(2,95-5,43)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial (5º dedo) *	275	7,19	(6,37-8,07)	1005	5,37	(5,04-5,71)	39	3,80	(2,70-5,09)
Síndactilia*	301	7,87	(7,01-8,79)	836	4,47	(4,17-4,77)	35	3,41	(2,38-4,64)
Fisura del paladar *	199	5,20	(4,51-5,95)	810	4,33	(4,03-4,63)	33	3,22	(2,21-4,41)
Pie zambo mayor (a) *	208	5,44	(4,73-6,20)	913	4,88	(4,57-5,20)	30	2,93	(1,97-4,07)
Hidrocefalia	148	3,87	(3,27-4,52)	685	3,66	(3,39-3,94)	25	2,44	(1,58-3,49)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial (1º dedo)	90	2,35	(1,89-2,86)	495	2,64	(2,42-2,88)	22	2,15	(1,34-3,14)
Hernia o agenesia diafragmática *	107	2,80	(2,29-3,35)	273	1,46	(1,29-1,64)	22	2,15	(1,34-3,14)
Atresia/estenosis de ano/recto	97	2,54	(2,06-3,07)	389	2,08	(1,88-2,29)	19	1,85	(1,12-2,89)
Agenesia renal unilateral **	22	0,58	(0,36-0,84)	211	1,13	(0,98-1,28)	19	1,85	(1,12-2,89)
Anotia/Microtia (b)	68	1,78	(1,38-2,23)	257	1,37	(1,21-1,55)	18	1,76	(1,04-2,77)
Otras malposiciones mayores del pie (a) *	168	4,39	(3,75-5,08)	428	2,29	(2,07-2,51)	15	1,46	(0,82-2,41)
Atresia/estenosis de esófago*	88	2,30	(1,85-2,81)	359	1,92	(1,72-2,12)	14	1,37	(0,75-2,29)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	37	0,97	(0,68-1,30)	196	1,05	(0,91-1,20)	13	1,27	(0,68-2,17)
Espina bifida*	181	4,73	(4,07-5,45)	459	2,45	(2,23-2,68)	11	1,07	(0,54-1,92)
Microcefalia*	81	2,12	(1,68-2,60)	308	1,65	(1,47-1,83)	11	1,07	(0,54-1,92)
Displasia renal	34	0,89	(0,62-1,21)	169	0,90	(0,77-1,04)	10	0,98	(0,47-1,79)
Anencefalia*	178	4,65	(4,00-5,36)	140	0,75	(0,63-0,88)	8	0,78	(0,34-1,54)
Anoftalmía o microftalmia *	94	2,46	(1,99-2,98)	289	1,54	(1,37-1,73)	8	0,78	(0,34-1,54)
Onfalocoele*	65	1,70	(1,31-2,14)	163	0,87	(0,74-1,01)	8	0,78	(0,34-1,54)
Gastroquisis	21	0,55	(0,34-0,81)	78	0,42	(0,33-0,51)	7	0,68	(0,27-1,41)
Encefalocoele*	49	1,28	(0,95-1,67)	86	0,46	(0,37-0,56)	3	0,29	(0,06-0,86)
Genitales ambiguos*	41	1,07	(0,77-1,43)	136	0,73	(0,61-0,85)	2	0,20	(0,02-0,70)
Defecto de la pared corporal (c)*	13	0,34	(0,18-0,58)	22	0,12	(0,07-0,17)	2	0,20	(0,02-0,70)
Agenesia renal bilateral *	22	0,58	(0,36-0,84)	63	0,34	(0,26-0,42)	0	0,00	(0,00-0,36)

LC: Límites de confianza.

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

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

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

*: Tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

por 10.000), y el síndrome de Down (8,09 por 10.000). A la derecha de cada defecto, se han señalado con un asterisco aquéllos cuya frecuencia ha disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, y con dos asteriscos los defectos cuya frecuencia ha aumentado significativamente. La frecuencia de la mayoría de los defectos estudiados (24 de los 33) ha disminuido significativamente con el tiempo. Únicamente 2 defectos han aumentado a lo largo de los tres períodos estudiados: las *cardiopatías y alteraciones de los grandes vasos*, y la *agenesia renal unilateral*. En ambos casos el incremento es debido al notable avance de las técnicas diagnósticas, tanto prenatales como postnatales, así como a la generalización de su uso. De este modo, en los últimos años se están diagnosticando prenatalmente y al nacimiento patologías que hace tiempo sólo se diagnosticaban en etapas posteriores del desarrollo, incluso en el estudio necrópsico de adultos, como ocurría frecuentemente en el caso de la *agenesia renal unilateral*. Con respecto a los descensos, muchos son atribuibles al impacto de las IVE realizadas tras la detección prenatal de las alteraciones en cuestión, mientras que para otros defectos más difícilmente diagnosticables intraútero, los descensos son consecuencia del impacto indirecto de las IVE tras la detección prenatal de otras alteraciones a las que se asocian, que son más fácilmente diagnosticables. Este sería el caso de la *anoftalmía/microftalmía*, tal como se pudo constatar hace años en los datos del ECEMC²⁴. En el caso del *hipospadias*, sin embargo, la razón del descenso debe ser diferente, ya que su frecuencia experimentó en 1996 una caída drástica, que fue estudiada muy en detalle²⁵, y para la que no se encontró una explicación, aunque lo cierto es que la frecuencia de este defecto se mantiene desde entonces en el nivel al que descendió.

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

Como viene siendo habitual, se ha analizado la distribución anual de la frecuencia de 16 defectos seleccionados. Los criterios para su selección son, nuevamente, su frecuencia basal relativamente elevada al nacimiento, y la morbilidad que conllevan. Este grupo de defectos es, además, el que se suele someter a vigilancia epidemiológica permanente en otros registros de defectos congénitos de todo el mundo. En el ECEMC, además de la vigilancia anual, de la que se muestran aquí los principales resultados, también son sometidos a vigilancia cada trimestre. Los defectos seleccionados son: *anencefalia*, *espina bifida*, *encefalocele*, *hidrocefalia*, *anoftalmía/microftalmía*, *anotia/microtia*,

fisura palatina, *labio leporino (con o sin fisura del paladar)*, *atresia/estenosis de esófago*, *hernia diafragmática*, *atresia/estenosis de ano/recto*, *hipospadias*, *onfalocele*, *gastroquisis*, *defectos por reducción de extremidades*, y *síndrome de Down*.

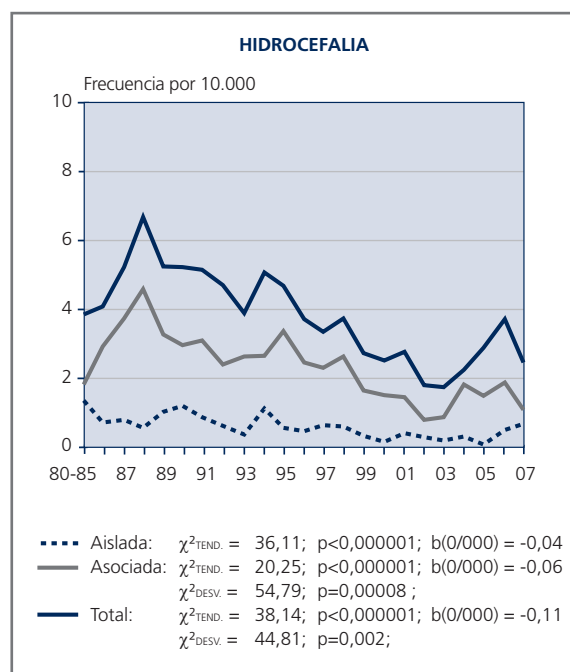
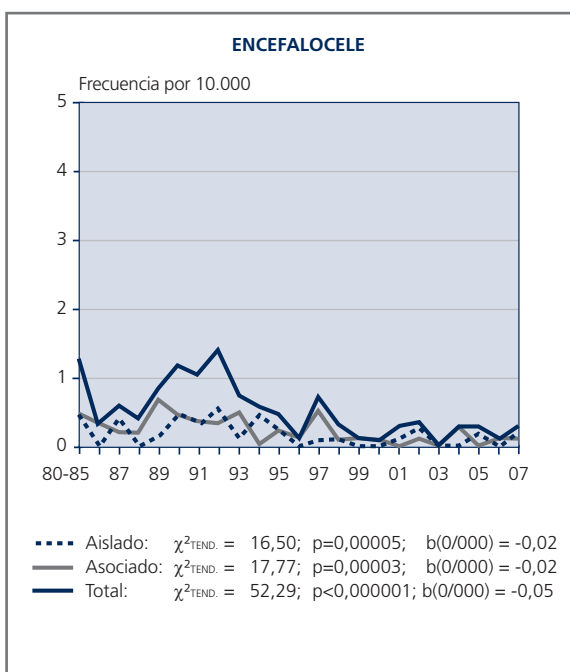
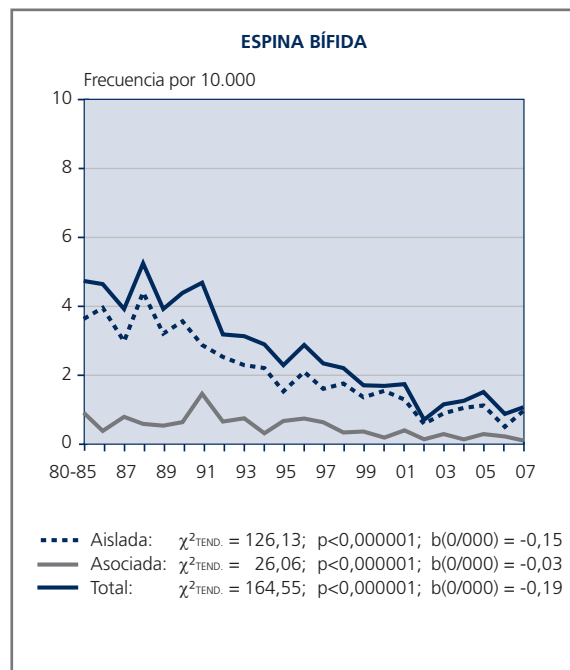
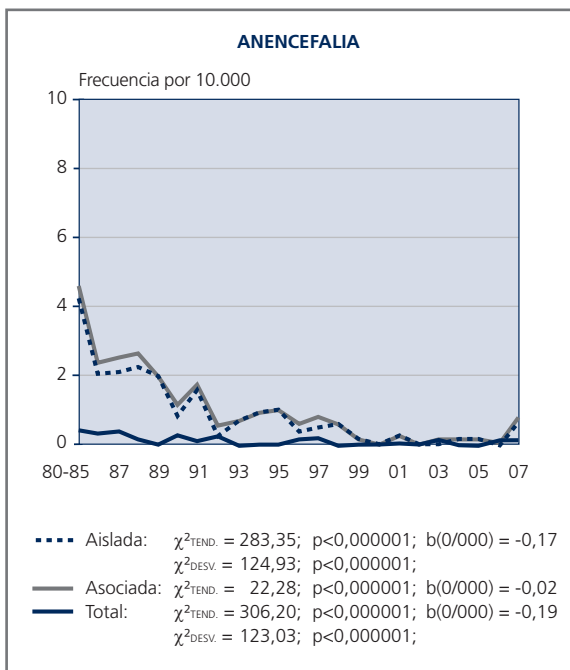
En la serie de **GRAFICAS-1** se ha representado la distribución anual de la frecuencia al nacimiento de cada uno de esos 16 defectos. En 15 de las 16 gráficas se incluye la distribución del *total de casos* con cada defecto, la de los *casos aislados* (que presentan únicamente el defecto que se está analizando) y la de los *asociados o polimalformados* (no sindrómicos), en los que el defecto se asocia a otras alteraciones del desarrollo prenatal. La única gráfica diferente en este sentido es la del síndrome de Down, en la que se ha representado la distribución anual del total de casos, así como otras dos distribuciones de los casos con el síndrome, en dos grupos de edad materna: el de las madres de menos de 35 años, y el de las madres con 35 años o más. En todas las gráficas, como ya se indicó en el apartado de Métodos, se ha representado en el primer punto de las distribuciones la frecuencia correspondiente al período de referencia (1980-1985), es decir, la frecuencia basal, con la cual se puede comparar la frecuencia registrada en etapas posteriores. Al pie de cada una de las gráficas se detallan los resultados del *análisis de regresión lineal*.

Como se puede apreciar en las Gráficas-1, todas las tendencias significativas han sido de descenso. Para 12 de los 16 defectos estudiados, la distribución del *total de casos* muestra una tendencia decreciente estadísticamente significativa, si bien algunos de tales descensos no han sido lineales, sino que la distribución se desvía significativamente de la linealidad. Para la mayoría de los 12 defectos, la disminución de la frecuencia afecta tanto a los casos aislados como a los asociados a otros defectos congénitos (sólo en el *hipospadias*, el descenso se ha objetivado únicamente para los casos aislados, que son la mayoría).

Tales descensos son atribuibles, fundamentalmente, al impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal. Ese impacto puede ser directo, en los casos en los que la IVE se realiza tras el diagnóstico del defecto que se está estudiando, o indirecto, cuando la IVE se realiza tras diagnosticar alguna alteración a la que se asocia el defecto en cuestión, como sería el caso de la *anoftalmía/microftalmía*, que es una anomalía difícilmente diagnosticable intraútero. No obstante, por primera vez se ha observado en el ECEMC que el descenso de la frecuencia de este defecto ocular, también afecta a las formas aisladas, como se puede apreciar en las Gráficas-1, y este hallazgo es patente tanto en las formas graves como en las leves. Así pues, cabe la posibilidad de que la disminución de su frecuencia pudiera estar relacionada con la mayor resolución de los ecógrafos, entre otras causas.

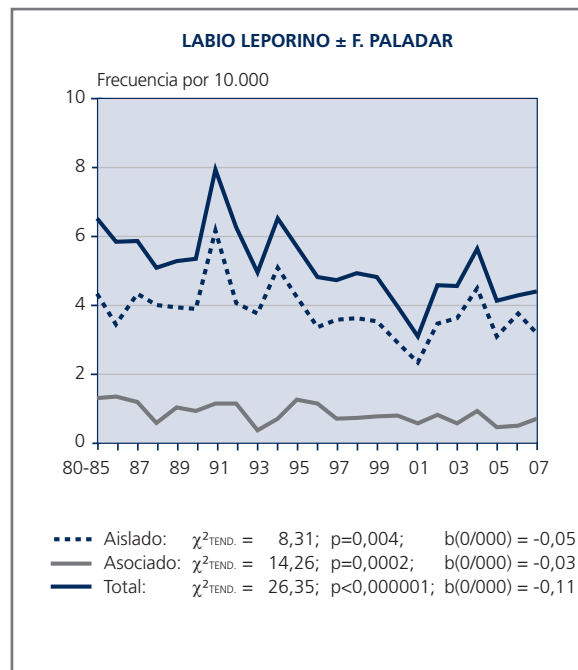
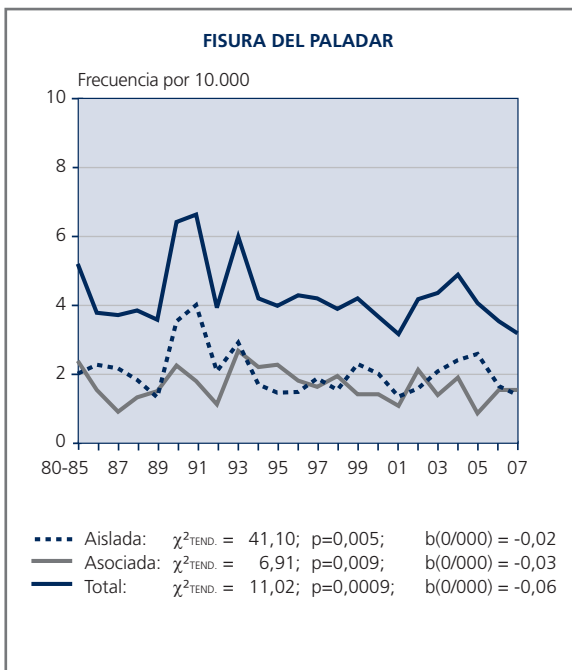
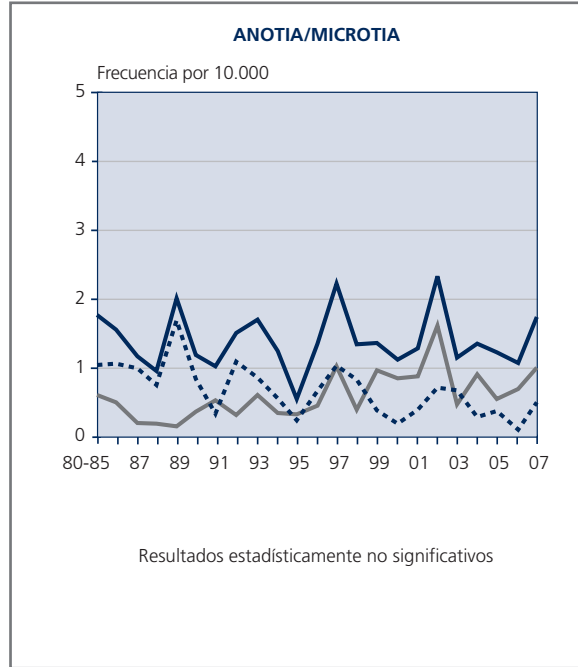
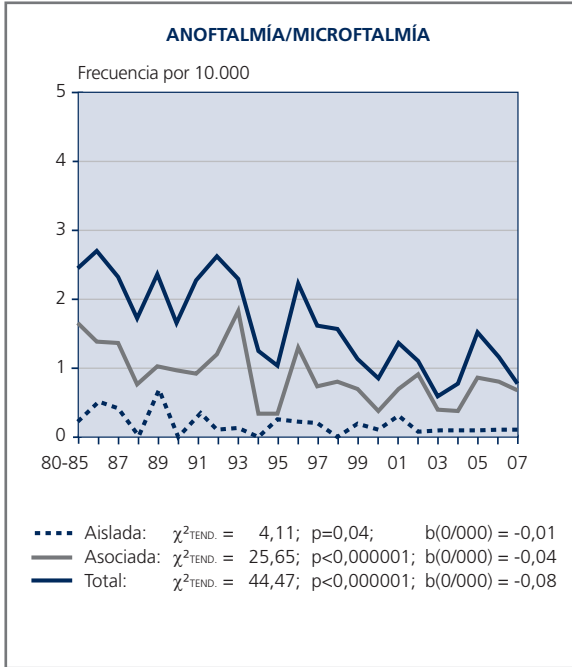
GRÁFICAS 1

ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERIODO ESTUDIADO: 1980 - 2007



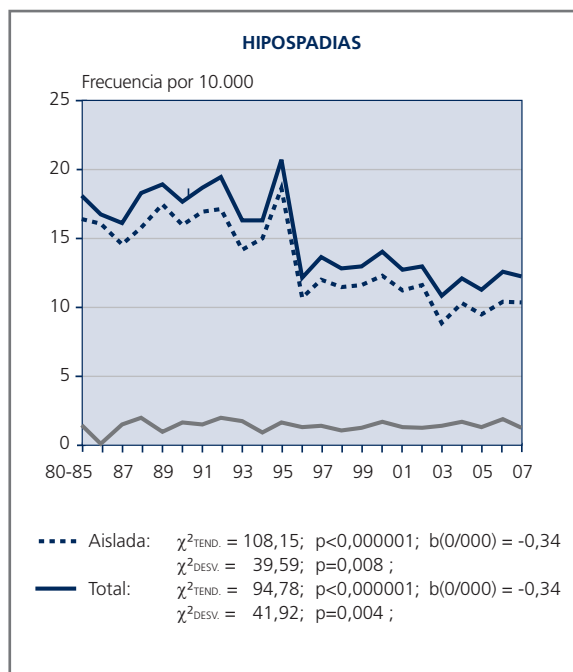
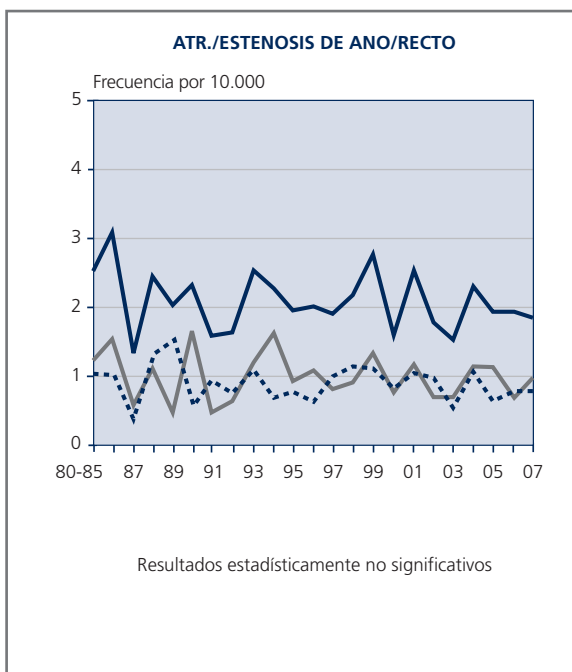
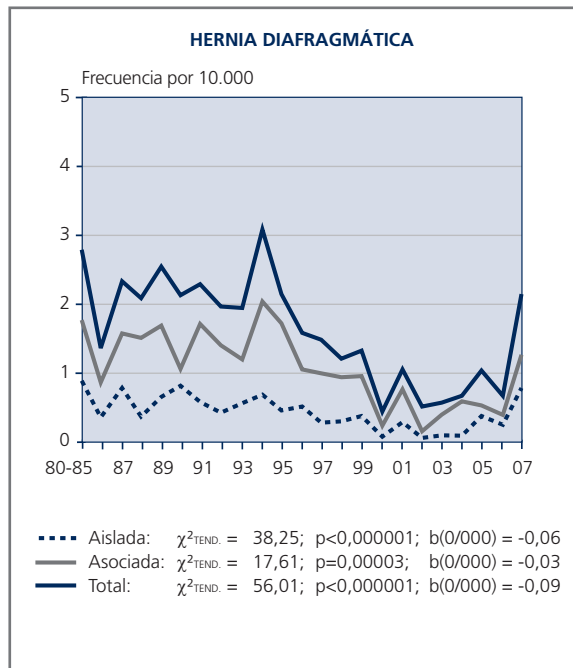
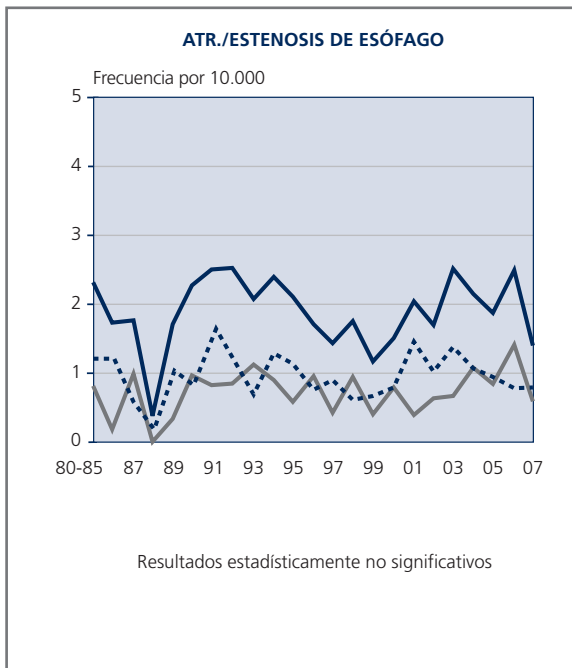
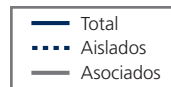
GRÁFICAS 1 (continuación)

ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGENITOS SELECCIONADOS. PERIODO ESTUDIADO: 1980 - 2007



GRÁFICAS 1 (continuación)

ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERIODO ESTUDIADO: 1980 - 2007



Por lo que se refiere al *hipospadias*, como se ha explicado más arriba, y también en ediciones anteriores del Boletín del ECEMC^{7,17}, su distribución anual se mantuvo más o menos estable hasta 1995, y en 1996 la frecuencia descendió notablemente (desde 20,49 por 10.000 registrado en 1995, hasta 12,02 en 1996) para mantenerse luego también muy estable en ese nuevo rango de frecuencia, sin que por el momento se haya podido averiguar el motivo de tal descenso²⁵, que no ha sido observado para ningún otro defecto.

En lo que respecta a la intensidad de los descensos, que viene dada por el valor absoluto de "b", el más acusado ha sido el del *síndrome de Down*, cuya frecuencia global está disminuyendo a razón de 3,9 casos menos cada año por cada 100.000 nacimientos (0,39 por 10.000). Sin embargo, dentro del grupo de edad materna igual o superior a 35 años, el descenso es mucho más marcado, ya que cada año se están registrando 28,6 casos menos por cada 100.000 nacimientos (2,86 por 10.000). Ello es debido a que existen planes de diagnóstico prenatal específicamente dirigidos a la detección del síndrome de Down, y a que están especialmente enfocados a los grupos de mayor riesgo, es decir, a las madres de mayor edad. En cuanto a la frecuencia en madres jóvenes (menores de 35 años), ya se había identificado previamente²⁶ un descenso leve pero estadísticamente significativo, aunque no en todas las Comunidades Autónomas. Esa tendencia es debida a la aplicación de los nuevos marcadores ecográficos en el diagnóstico prenatal en madres jóvenes. Aunque en la gráfica parece que en el año 2007 se produce un ligero incremento en las madres jóvenes, la tendencia descendente sigue siendo estadísticamente significativa.

De los 12 defectos para los que se ha constatado una disminución estadísticamente significativa de la frecuencia al nacimiento, hay 8 que siguen un modelo lineal en su descenso, y otros 3 cuyo decrecimiento no se ajusta al modelo lineal, sino que se desvía significativamente del mismo. Se trata de la *anencefalia*, la *hidrocefalia*, y el *hipospadias*. En el caso de la *anencefalia*, efectivamente el descenso no ha sido lineal, sino que su frecuencia cayó de forma muy drástica tras la aprobación en España de las IVE por defectos congénitos, y después ha seguido disminuyendo, aunque a un ritmo más moderado. Puede llamar la atención la subida de la frecuencia de *anencefalia* registrada en 2007, puesto que en los últimos años apenas se habían registrado casos con el defecto, mientras que en 2007 se registraron 8 casos. Sin embargo, dicha frecuencia no difiere significativamente de la del período previo. No obstante, hay que señalar que de los 8 casos, 4 eran hijos de extranjeros, lo que parece estar indicando que puede existir un mayor riesgo para este defecto en esos grupos de población, o bien ser el resultado de un menor acceso al diagnóstico prenatal, o de condicionantes socio-culturales de dichos grupos que

podrían determinar que, una vez detectado el defecto, la gestación no fuera interrumpida. Por lo que respecta a la *hidrocefalia*, la distribución se desvía de la linealidad porque, hasta el año 1988, su frecuencia fue subiendo paulatinamente, como consecuencia de la mejora y uso generalizado de las técnicas de diagnóstico por imagen, que permitieron detectar un mayor número de casos, y aunque las IVE también han tenido y tienen su impacto sobre la frecuencia neonatal de este defecto, su efecto no empezó a predominar sobre el anterior hasta el año 1989, momento a partir del cual la frecuencia ha ido disminuyendo paulatinamente. El hecho de que la disminución se haya producido con oscilaciones puede ser debido a que no en todos los lugares se ha ido accediendo de forma simultánea a los avances del diagnóstico prenatal. En relación con el *hipospadias*, ya se han explicado los motivos por los que su distribución se desvía del modelo lineal.

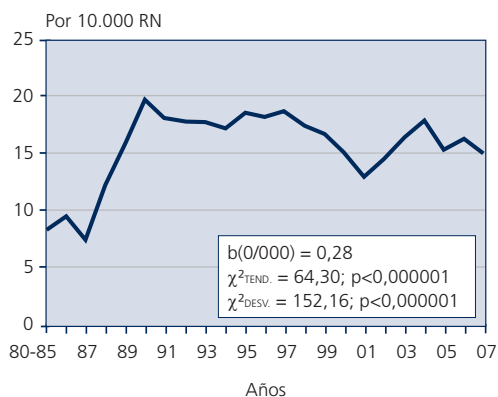
Otro hallazgo llamativo es la frecuencia aparentemente elevada de *hernia diafragmática congénita* registrada en 2007. Sin embargo, dicha frecuencia no es significativamente distinta de la registrada en 2006, por lo que puede tratarse de una oscilación muestral, y habrá que vigilar la evolución de este defecto en 2008.

Si bien la mayoría de los defectos analizados en este capítulo han experimentado un descenso paulatino en su frecuencia al nacimiento, hay otros que no siguen esa tendencia. Es el caso de los defectos congénitos cardiovasculares, cuya distribución secular se muestra en la Gráfica 2, y los defectos renales (excluyendo la agenesia renal bilateral) y de la vía urinaria (Gráfica 3), cuya frecuencia al nacimiento ha experimentado un incremento global, estadísticamente significativo, a lo largo del tiempo, aunque en los últimos años se aprecia una estabilización de la misma. Para este tipo de defectos, las posibilidades de detección, tanto prenatal como postnatal, han mejorado mucho a lo largo del tiempo, tanto por la implementación de técnicas diagnósticas no invasivas, como por su uso cada vez más generalizado. Ello permite el diagnóstico de defectos graves, que están siendo causa de interrupción del embarazo, pero también de alteraciones menos graves, e incluso leves, que se detectan en momentos más avanzados del embarazo o en el período neonatal. Por ahora, ambos fenómenos se mantienen en un equilibrio que da lugar a una frecuencia relativamente estable.

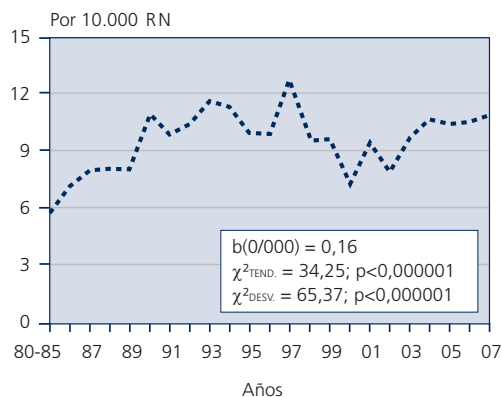
5. Análisis Témporo-Espacial de la Frecuencia al Nacimiento de los Defectos Congénitos Seleccionados

Una vez comentados los principales resultados de la vigilancia epidemiológica por Comunidades Autónomas y a

GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LA FRECUENCIA NEONATAL DE DEFECTOS CONGÉNITOS CARDIOVASCULARES



GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LA FRECUENCIA NEONATAL DE DEFECTOS CONGÉNITOS RENALES (EXC. AGENESIA RENAL BILATERAL) Y DE LA VÍA URINARIA



lo largo del tiempo, la siguiente fase de dicha vigilancia incluye el estudio combinado de la frecuencia en el tiempo y en el espacio. De este modo, se trata de analizar la distribución temporal en cada una de las distintas Autonomías, y si la distribución geográfica de la frecuencia ha sido homogénea en cada uno de los distintos períodos considerados. Este enfoque tiene dos aplicaciones fundamentales. Por una parte, detectar variaciones locales de la frecuencia, que pudieran responder a la introducción de un teratógeno en las áreas implicadas. Por otra parte, el hecho de detectar divergencias entre distintas Comunidades Autónomas, puede poner de manifiesto diferencias entre ellas en cuanto a los planes socio-sanitarios, que interesa tener en cuenta a la hora de diseñar las estrategias preventivas en cada Comunidad.

Como viene siendo habitual, se ha llevado a cabo el análisis témporo-espacial de la frecuencia de 18 defectos congénitos seleccionados, y los datos se han dispuesto en una serie de 6 tablas (Tablas 5 a 10), que incluyen 3 defectos cada una. Para cada defecto se detalla en ellas la frecuencia registrada en cada Comunidad Autónoma y en el total del EC EMC, en los 3 períodos de tiempo que se vienen analizando. Para efectuar este análisis se han aplicado dos tipos de pruebas: para el análisis temporal de las frecuencias registradas para cada defecto en cada Comunidad en los 3 períodos estudiados (análisis horizontal de los datos), se aplicó la *prueba de tendencia lineal* (χ^2 con 1 grado de libertad); para la comparación de los datos registrados en las distintas Comunidades en cada período (análisis vertical de los datos), se empleó la *prueba de homogeneidad geográfica*

(χ^2 con k-1 grados de libertad, siendo k el número de Autonomías que han aportado datos en cada período). Los resultados estadísticamente significativos de la prueba de tendencia lineal para cada Comunidad Autónoma se han marcado con asteriscos a la derecha de la frecuencia registrada en el año 2007: un asterisco indica que ha habido una tendencia decreciente estadísticamente significativa, y con dos asteriscos se han señalado los incrementos estadísticamente significativos en la frecuencia neonatal. El resultado de la prueba de homogeneidad geográfica se incluye en la parte inferior de las tablas, en las que además de incluir el valor de la χ^2 con k-1 grados de libertad, se han señalado con un signo "+" los resultados estadísticamente significativos (y con un signo "-" los no significativos). El hecho de obtener un resultado significativo en la prueba de homogeneidad geográfica implica, como se explicó en el apartado de Métodos, que hay diferencias entre las frecuencias registradas en las diversas Autonomías y que, por tanto, la distribución geográfica es heterogénea.

Antes de comentar los resultados del análisis temporal por Comunidades Autónomas, conviene observar, como referencia, cuál ha sido la evolución temporal de la frecuencia global de cada defecto en el EC EMC, que figura en la parte inferior de las Tablas 5 a 10. No ha habido ningún defecto cuya frecuencia global haya aumentado a lo largo del tiempo. Sin embargo, sí se han detectado descensos estadísticamente significativos para 14 de los 18 defectos analizados. En concreto, para: *anencefalia*, *espina bífida*, *encefalocele*, *anoftalmía/microftalmía*, *fisura del paladar*, *labio leporino*, *hernia diafragmática*, *atresia/estenosis de esófa-*

TABLA 5

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

	Anencefalia			Espina bífida			Encefalocele		
	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007
Andalucía	4,54	0,81	0,00*	3,78	2,67	0,00*	1,01	0,43	0,00
Aragón	-	0,72	0,00	-	2,51	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	3,89	0,27	0,00*	1,94	1,07	0,00	1,94	0,00	0,00*
Islas Baleares (a)	0,00	0,00	0,00	13,42	1,71	0,00*	0,00	0,00	0,00
Canarias	0,00	0,00	0,00	3,21	2,17	0,00	6,43	0,31	0,00*
Cantabria.....	-	0,00	0,00	-	1,79	0,00	-	0,20	0,00
Castilla-La Mancha.....	5,08	1,13	1,72*	4,14	2,60	3,45	1,32	0,61	0,00*
Castilla y León	4,36	1,24	1,44*	4,76	2,61	1,44*	1,39	0,52	0,00*
Cataluña	5,61	0,38	1,13*	5,89	2,05	1,13*	1,68	0,22	1,13*
Comunidad Valenciana	3,54	0,43	0,74*	2,53	1,79	2,22	0,51	0,50	0,74
Extremadura	1,89	1,14	0,00	2,84	1,45	0,00	0,95	0,21	1,41
Galicia	4,28	0,96	0,00*	5,99	3,09	0,00*	1,71	0,39	0,00*
La Rioja	6,28	0,34	0,00*	5,49	1,03	0,00*	0,78	0,34	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	0,89	2,02*	3,21	2,25	0,00	1,60	0,71	0,00
Región de Murcia	7,08	0,90	0,62*	8,85	3,85	1,25*	1,77	0,71	0,00
Comunidad Foral de Navarra	3,85	0,31	-	7,07	1,53	-	0,64	0,92	-
País Vasco	5,05	0,45	2,41*	4,27	2,72	0,00*	0,78	0,36	0,00
Andorra.....	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	4,65	0,75	0,78*	4,73	2,45	1,07*	1,28	0,46	0,29*
Chi²(k-1):	8,53	32,69	7,15	18,58	36,45	12,78	11,50	17,25	8,23
p<0,05:	—	+	—	—	+	—	—	—	—

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 6

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

	Hidrocefalia			Anoftalmía o Microftalmía			Anotia/Microtia (b)		
	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007
Andalucía	4,28	3,38	0,00*	2,52	1,24	0,00*	1,51	1,19	2,33
Aragón	-	3,94	0,00	-	1,07	0,00	-	2,51	0,00
Principado de Asturias.....	3,89	4,03	0,00	1,94	1,34	0,00	0,00	0,81	0,00
Islas Baleares (a)	4,47	2,85	5,87	0,00	0,00	2,94**	0,00	1,14	5,87
Canarias	3,21	5,11	7,31	6,43	1,86	2,44	0,00	0,93	2,44
Cantabria.....	-	3,19	0,00	-	0,60	0,00	-	1,39	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,64	4,04	5,17	2,82	1,87	0,00*	1,69	1,65	0,86
Castilla y León	3,57	4,70	5,76	4,17	2,74	4,32	2,38	1,37	1,44
Cataluña	4,21	4,05	1,13	0,84	0,86	0,00	2,24	1,30	1,13
Comunidad Valenciana	3,04	3,14	2,22	3,54	1,43	0,00*	1,01	1,14	0,74
Extremadura	3,78	3,11	4,24	5,67	1,45	0,00*	1,89	1,24	0,00
Galicia	4,50	2,22	4,76	1,28	1,35	4,76	1,50	1,25	2,38
La Rioja	3,92	1,03	0,00*	0,78	0,00	0,00	0,78	1,37	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	3,85	2,02	4,01	2,19	0,00*	1,60	1,12	2,02
Región de Murcia	2,66	3,61	0,00	0,00	1,85	0,62	2,66	1,76	2,50
Comunidad Foral de Navarra	3,85	3,05	-	3,21	0,92	-	2,57	1,53	-
País Vasco	4,47	3,72	0,00	1,36	1,09	0,00	1,94	1,54	4,82
Andorra.....	-	5,01	-	-	0,00	-	-	2,51	-
Total:.....	3,87	3,66	2,44	2,46	1,54	0,78*	1,78	1,37	1,76
Chi²(k-1):	4,85	25,10	24,14	30,25	42,84	28,53	6,24	10,80	10,13
p<0,05:	—	—	—	+	+	+	—	—	—

* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

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

TABLA 7

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

	Fisura paladar			Labio leporino ± fisura paladar			Hernia diafragmática		
	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007
Andalucía	3,78	4,53	2,33	8,06	4,05	4,65*	2,52	1,14	2,33
Aragón	-	3,94	0,00	-	4,30	0,00	-	1,07	0,00
Principado de Asturias	1,94	5,64	5,82	5,83	6,45	0,00	9,72	1,34	0,00*
Islas Baleares(a)	0,00	6,84	2,94	4,47	3,42	2,94	0,00	0,00	0,00
Canarias	3,21	4,34	0,00	9,64	5,27	9,75	3,21	1,24	9,75**
Cantabria.....	-	4,18	0,00	-	6,38	0,00	-	0,60	0,00
Castilla-La Mancha.....	7,16	4,77	4,31*	4,52	5,68	3,45	2,82	1,39	3,45
Castilla y León	3,77	4,18	2,88	8,33	5,55	7,21	3,77	2,22	5,76
Cataluña	3,93	5,29	2,27	8,14	5,29	2,27*	1,96	1,84	2,27
Comunidad Valenciana	4,05	3,57	2,22	3,54	4,43	2,96	2,02	1,00	0,74
Extremadura	6,62	5,60	1,41	5,67	5,29	2,83	3,78	1,35	2,83
Galicia	6,64	3,57	4,76*	5,14	4,53	2,38	1,93	1,74	0,00
La Rioja	7,06	2,06	0,00*	5,49	4,11	16,13	3,92	1,37	0,00
Comunidad de Madrid	4,41	3,08	2,02	7,22	5,09	10,12	2,01	0,95	0,00
Región de Murcia	5,31	4,23	5,62	7,97	5,75	4,99	2,66	2,00	0,62
Comunidad Foral de Navarra	3,21	3,97	-	7,07	3,97	-	5,78	2,14	-
País Vasco	6,61	4,36	7,24	6,22	4,63	4,82	2,14	1,45	2,41
Andorra.....	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:.....	5,20	4,33	3,22*	6,49	5,07	4,39*	2,80	1,46	2,15*
Chi²(k-1):	18,04	26,34	10,33	14,48	18,77	14,33	21,11	26,49	23,11
p<0,05:	—	—	—	—	—	—	—	—	—

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 8

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

	Atresia/estenosis de esófago			Atresia/estenosis de ano/recto			Agenesia renal bilateral		
	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007
Andalucía	3,78	1,86	0,78*	2,77	2,24	1,55	0,00	0,24	0,00
Aragón	-	2,15	0,00	-	0,72	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	1,94	3,22	0,00	7,77	1,61	0,00*	1,94	0,54	0,00
Islas Baleares(a)	4,47	3,42	0,00	8,95	2,85	2,94	0,00	0,00	0,00
Canarias	12,85	3,41	2,44*	0,00	1,86	4,87	0,00	0,15	0,00
Cantabria.....	-	1,79	0,00	-	0,80	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	1,88	2,30	0,86	3,01	2,04	0,00*	0,19	0,35	0,00
Castilla y León	2,58	2,15	1,44	2,38	2,41	1,44	0,99	0,72	0,00
Cataluña	2,81	1,51	1,13	2,81	2,21	0,00	1,12	0,38	0,00*
Comunidad Valenciana	1,52	1,21	0,74	1,01	1,64	0,00	0,51	0,21	0,00
Extremadura	0,95	2,28	2,83	1,89	3,01	1,41	0,95	0,41	0,00
Galicia	1,28	1,83	4,76	2,78	2,80	2,38	0,43	0,19	0,00
La Rioja	0,78	1,03	0,00	7,06	0,69	0,00*	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	2,81	1,48	2,02	0,40	1,60	2,02	0,00	0,24	0,00
Región de Murcia	0,89	1,90	1,87	2,66	2,28	4,99	0,89	0,57	0,00
Comunidad Foral de Navarra	4,50	1,83	-	2,57	2,14	-	0,64	0,61	-
País Vasco	1,55	1,63	0,00	1,55	2,09	4,82	0,78	0,18	0,00
País Vasco	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:.....	2,30	1,92	1,37*	2,54	2,08	1,85	0,58	0,34	0,00*
Chi²(k-1):	30,81	24,57	8,13	29,52	22,48	20,20	11,56	19,60	-
p<0,05:	+	—	—	+	—	—	—	—	—

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

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

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

go, *agenesia renal bilateral*, *onfalocele*, *defectos de la pared corporal (excluyendo onfalocele y gastrosquisis)*, *defectos por reducción de extremidades*, *síndrome de Down* e *hipospadias*. En este análisis no se ha detectado el descenso global de la frecuencia de hidrocefalia, que sí se apreció al efectuar el análisis de la distribución temporal año a año (Gráficas-1). Esto es debido a que la evolución de su frecuencia no ha sido constante, sino que ha variado con el tiempo, con un ascenso inicial y un descenso posterior, y al agrupar los datos por períodos se está efectuando un promedio que impide observar dicha evolución. Por el contrario, en el caso de la atresia/estenosis de esófago, al agrupar los datos sí se detecta un descenso significativo que, al analizar los datos año a año (Gráficas-1) no alcanzaba la significación estadística. La causa en este caso es que las grandes oscilaciones muestrales que se observan en el análisis anual, desaparecen al hacer en análisis por períodos más amplios, siendo entonces los resultados estadísticamente significativos. Los descensos que se han observado, salvo en el caso del hipospadias, son consecuencia, como ya se ha comentado a lo largo de este capítulo, del impacto de las IVE sobre la frecuencia al nacimiento.

Por lo que se refiere al **análisis temporal por Comunidades Autónomas**, se puede apreciar (Tablas 5 a 10) que los descensos detectados en los datos globales del ECEMC son también significativos en muchas Comunidades Autónomas. En algunas, aunque la tendencia también es de descenso, no se llega a alcanzar la significación estadística debido al tamaño muestral, y porque el impacto del diagnóstico prenatal y de las IVE no es uniforme en todas las poblaciones.

Los únicos incrementos estadísticamente significativos afectan a la frecuencia de *anoftalmía/microftalmía* en las Islas Baleares (Tabla 6), *hernia diafragmática* en Canarias (Tabla 7), y *onfalocele* también en Canarias (Tabla 9):

- El incremento de *anoftalmía/microftalmía* en las Islas Baleares, es debido al nacimiento de un único caso en 2007, que presenta defectos del complejo óculo-facio-aurículo-vertebral (OFAV). Dicho caso era fruto de una gestación gemelar, y es ampliamente conocido el mayor riesgo de los gemelos de presentar el complejo OFAV, dentro del cual se puede encontrar *anoftalmía/microftalmía*. Al revisar detalladamente su historia, no se halló ningún factor de riesgo que pudiera estar relacionado con el defecto y se encontrara en el área de Baleares.
- En cuanto al incremento de la frecuencia de *hernia diafragmática* en Canarias, es debido al nacimiento de 4 casos en 2007, de los cuales uno tenía el síndrome de Brachmann-de Lange. Al excluir este último caso del análisis de regresión, ya no se observa incremento es-

tadísticamente significativo. No obstante, al examinar detenidamente las historias de los otros 3 casos, no se encontró en ellas ningún denominador común, aparte de haber nacido en Tenerife, que pudiera indicar la presencia de algún factor causal circunscrito a esta isla canaria.

- Por lo que se refiere al aumento de la frecuencia de *onfalocele* en Canarias, es debido al nacimiento de 2 casos en 2007, que son clínicamente diferentes, que proceden de diferentes zonas de la isla, y al revisar detalladamente sus historias, tampoco se observó ningún indicio común de causalidad vinculada exclusivamente a la isla de Tenerife. Ante el hecho de haber encontrado dos defectos (*onfalocele* y *hernia diafragmática*) cuya frecuencia aumentó en 2007 en Tenerife, cabría preguntarse si podría haber una relación entre ellos, pero en principio son dos defectos etiológica y patogénicamente no relacionados, por lo que probablemente estos hallazgos sean independientes. No obstante, ambos se mantienen bajo observación.

En cuanto al **análisis de homogeneidad geográfica por períodos**, parece que hay una tendencia progresiva hacia la homogeneización de las frecuencias de los diferentes defectos, puesto que en 2007 apenas se encontraron diferencias entre las distintas Comunidades Autónomas (datos de los análisis verticales), que sí existían en períodos previos. Este hecho puede ser resultado, al menos en parte, de los esfuerzos realizados por las autoridades sanitarias para garantizar la equidad de los ciudadanos en materia de sanidad, promoviendo la homogeneización en los procedimientos, y favoreciendo el desarrollo de planes específicos de detección precoz de diversas patologías, que se han ido implantando en todas las Comunidades. En 2007, los únicos defectos para los que se ha observado que la distribución geográfica de su frecuencia es heterogénea son: la *anoftalmía/microftalmía*, el *síndrome de Down*, y el *hipospadias*:

- En lo que respecta a la *anoftalmía/microftalmía*, la heterogeneidad geográfica en el año 2007 viene determinada por el nacimiento de 1 caso en Baleares, otro en Canarias, otro en la Región de Murcia, 2 en Galicia, y 3 en Castilla y León. No obstante, la frecuencia registrada en estas 5 Comunidades no difiere de la frecuencia global en el ECEMC. Por otra parte, al revisar detenidamente las historias de todos esos casos, se ha podido comprobar que son casos clínicamente distintos, que proceden de áreas diferentes dentro de cada Comunidad, y que no comparten aparentemente ninguna característica que pudiera hacer pensar en un factor causal común. Podrían influir también diferen-

TABLA 9

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

	Onfalocele			Gastrosquisis			Defecto de pared corporal (b)		
	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007
Andalucía	0,50	1,00	0,00	1,26	0,29	0,78	0,50	0,05	0,00*
Aragón	-	1,43	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	0,00	0,54	5,82	1,94	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Islas Baleares(a)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,47	0,00	0,00*
Canarias	0,00	0,62	4,87**	0,00	2,63	2,44	0,00	0,00	0,00
Cantabria.....	-	0,60	0,00	-	0,40	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,45	0,87	0,86*	0,38	0,30	2,58	0,19	0,13	0,86
Castilla y León	2,58	1,11	1,44*	0,40	0,26	0,00	0,40	0,20	0,00
Cataluña	0,28	0,65	0,00	0,56	0,32	1,13	0,00	0,16	1,13
Comunidad Valenciana	0,00	0,71	0,74	0,51	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Extremadura	1,89	1,76	0,00	0,00	0,52	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia	1,93	1,06	0,00	0,64	0,68	0,00	0,21	0,29	0,00
La Rioja	3,14	0,34	0,00*	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	1,20	0,77	0,00	0,00	0,18	0,00	0,00	0,30	0,00
Región de Murcia	2,66	0,95	1,25	0,00	0,67	0,62	0,00	0,19	0,00
Comunidad Foral de Navarra	1,28	0,92	-	1,28	0,00	-	0,64	0,00	-
País Vasco	2,53	0,45	0,00*	0,58	0,64	0,00	0,78	0,00	0,00*
Andorra.....	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:.....	1,70	0,87	0,78*	0,55	0,42	0,68	0,34	0,12	0,20*
Chi² (k-1):	21,66	19,84	19,05	11,16	99,61	11,64	19,99	17,30	8,23
p<0,05:	—	—	—	—	+	—	—	—	—

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

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

TABLA 10

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

	Reducción extremidades			Síndrome de Down			Hipopspadias		
	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007	1980-1985	1986-2006	2007
Andalucía	6,80	5,10	4,65	15,37	12,63	9,31	12,35	14,01	13,96
Aragón	-	5,37	5,10	-	9,67	10,20	-	7,88	10,20
Principado de Asturias	5,83	6,98	0,00	23,32	10,74	11,63*	33,04	16,12	34,90
Islas Baleares(a)	8,95	1,71	0,00*	4,47	10,83	8,81	22,37	19,96	2,94*
Canarias	12,85	5,58	7,31	12,85	7,74	19,49	16,07	8,36	0,00*
Cantabria.....	-	4,98	0,00	-	10,16	0,00	-	27,30	36,56
Castilla-La Mancha.....	7,34	6,73	7,75	15,63	11,76	14,65	19,02	16,05	15,51
Castilla y León	5,95	8,29	5,76	14,68	11,87	1,44*	11,51	15,20	10,09
Cataluña	8,14	5,24	6,80	16,55	8,10	5,67*	22,44	17,22	12,47*
Comunidad Valenciana	5,57	4,07	2,22	10,63	7,21	2,96*	19,23	11,78	3,69*
Extremadura	0,95	6,32	4,24	15,13	10,16	7,07	17,02	19,28	12,72
Galicia	8,13	3,86	2,38*	12,63	7,43	9,53*	20,12	13,60	7,15*
La Rioja	11,77	2,74	0,00*	12,55	7,88	0,00	24,32	19,53	0,00
Comunidad de Madrid	5,22	5,68	8,09	16,45	12,66	4,05*	15,65	11,18	16,18
Región de Murcia	7,97	5,75	3,74	22,13	11,92	11,23*	16,82	17,44	19,97
Comunidad Foral de Navarra	8,99	7,93	-	14,78	15,56	-	28,91	13,12	-
País Vasco	7,19	5,81	0,00	13,60	8,71	0,00*	18,07	7,35	7,24*
Andorra.....	-	5,01	-	-	0,00	-	-	10,03	-
Total:.....	7,11	5,69	4,49*	14,78	10,50	8,09*	18,10	14,73	12,19*
Chi² (k-1):	16,30	51,60	13,12	14,66	83,34	29,70	45,02	190,11	38,18
p<0,05:	—	+	—	—	+	+	+	+	+

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

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

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

cias entre Autonomías en cuanto a la capacidad resolutive de los equipos de diagnóstico prenatal.

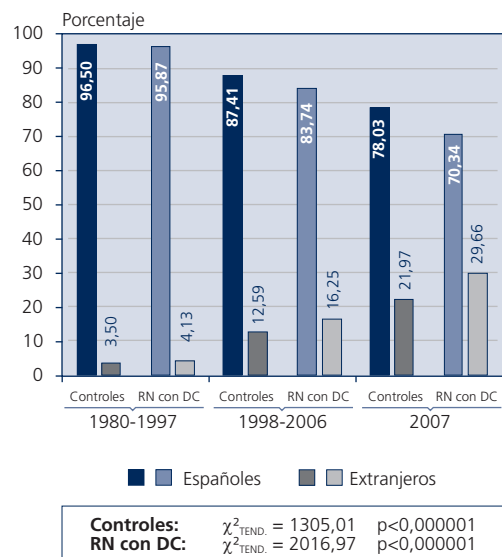
- En relación con el *Síndrome de Down*, se ha podido comprobar que la heterogeneidad registrada en el año 2007 es atribuible, por una parte, a la baja frecuencia del síndrome en la Comunidad Valenciana (especialmente entre las madres de menos de 35 años), y las cifras relativamente elevadas observadas en Canarias (en este caso, a expensas del grupo de edad materna inferior a 35 años) y en Castilla-La Mancha (fundamentalmente en función de los casos con edad materna avanzada). Estos resultados sugieren que esas frecuencias son consecuencia de diferencias en cuanto al diagnóstico prenatal. Puede resultar útil tener en cuenta estos hechos a la hora de definir las estrategias preventivas en relación con el síndrome de Down en estas Comunidades Autónomas.
- Por lo que se refiere al *hipospadias*, se ha observado que la heterogeneidad geográfica detectada en 2007 viene determinada fundamentalmente por la baja frecuencia registrada en la Comunidad Valenciana y en Canarias, y la frecuencia relativamente elevada en la Región de Murcia el pasado año. Al revisar detenidamente las historias de los casos registrados en la Región de Murcia, no se encontró en ellas ningún indicio de que pudiera existir un factor causal común circunscrito al área de la Región de Murcia, si bien se mantendrá este hallazgo bajo especial vigilancia en períodos subsiguientes.

6. Análisis de la procedencia y etnia de los padres

A lo largo de este capítulo se han encontrado diversos resultados que podrían estar indicando que la población de procedencia extranjera, tiene un mayor riesgo para defectos congénitos y para muertes fetales. Está claro que estos grupos de población poseen unas características socio-sanitarias, étnicas y genéticas, diferentes de las de la población autóctona española. Por otra parte, cuantitativamente están adquiriendo cada vez mayor importancia en España, ya que la población inmigrante ha experimentado un incremento muy notable en los últimos años. En el ECEMC se pudo comprobar hace tiempo²⁷ que, en relación con la etnia blanca, el resto de los grupos étnicos tienen un riesgo superior para ciertos defectos congénitos en la descendencia. Por estos motivos, desde hace varios años, se vienen vigilando tanto la etnia como la procedencia extranjera de los padres.

En la Gráfica 4 se ha representado la distribución de los padres de los recién nacidos registrados en el ECEMC, tanto de los casos como de los controles, según su **procedencia (española o extranjera)**, en tres periodos de tiempo: 1980-1997, 1998-2006, y el año 2007. Como se puede apreciar, el *porcentaje de progenitores (padre, madre o ambos) de procedencia extranjera* ha aumentado de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, tanto entre los casos como entre los controles. Dicha cifra ha pasado desde el 3,50% y 4,13% observados en el primer período entre los controles y los casos, respectivamente, hasta el 21,97 y el 29,66% registrados en el año 2007. Esto significa que ese porcentaje se ha multiplicado por más de 6 entre los controles, y por más de 7 entre los casos. El porcentaje registrado entre los controles del ECEMC en 2007 (21,97%) es prácticamente igual al 21,83% publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre el Movimiento Natural de la Población²⁸, basado en los datos provisionales para el año 2007. Este resultado también apoya el hecho de que los controles del ECEMC constituyen una muestra representativa de la población general. En los casos, sin embargo es casi 8 puntos porcentuales superior al publicado por el INE para el total de la población. El hecho de que el porcentaje registrado en el ECEMC entre los padres de los niños con defectos congénitos sea superior al

GRÁFICA 4
DISTRIBUCIÓN SEGÚN PAÍS DE PROCEDENCIA DE LOS PADRES DE LOS RN CON DC, Y CONTROLES DEL ECEMC EN 3 PERIODOS DE TIEMPO



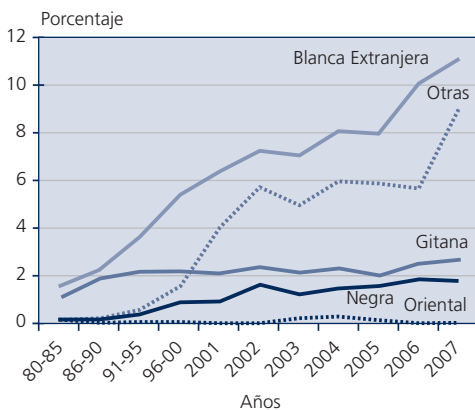
observado entre los controles, es indicativo de un mayor riesgo de que los niños nazcan con defectos congénitos, en el grupo de población de procedencia extranjera, por lo que ha de tenerse en cuenta a la hora de diseñar las campañas preventivas, formativas e informativas.

Así pues, dado que el porcentaje de progenitores de procedencia extranjera es muy considerable, y que esa cifra ha seguido una evolución creciente, el siguiente paso es estudiar los distintos grupos étnicos existentes en nuestro país. En la Gráfica 5 se puede observar la distribución secular de los controles del ECEMC por etnias diferentes a la blanca autóctona. Por primera vez en este capítulo, se incluye en esta gráfica el grupo de etnia blanca extranjera (que antes quedaba englobado en el amplio grupo de etnia blanca), que además es el grupo mayoritario entre las etnias estudiadas (excluyendo la blanca autóctona). Todas ellas, salvo la oriental, han aumentado significativamente a lo largo del tiempo. Hay que considerar que en el ECEMC se registran datos sobre partos hospitalarios. Sin embargo, el pequeño porcentaje de partos que tienen lugar fuera del ámbito hospitalario, precisamente podría ser mayor entre la población de procedencia extranjera, y entre los grupos étnicos minoritarios, por lo que los incrementos registrados realmente podrían ser, incluso, más acusados. Por otra parte, algunos de los aumentos observados a lo largo del tiempo, po-

drían estar reflejando no sólo el incremento numérico de la población extranjera y de las etnias minoritarias (que efectivamente se está produciendo), sino además la progresiva incorporación de estos grupos al sistema sanitario en nuestro país.

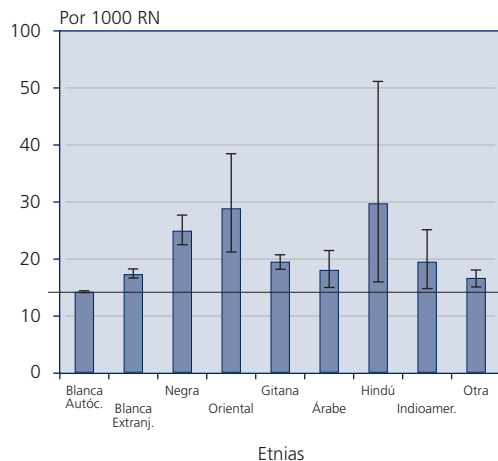
En cuanto a la frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos en los distintos grupos étnicos, en la Gráfica 6 se ha incluido la cifra registrada en cada grupo y su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Lógicamente, dicho intervalo es más estrecho cuanto más numeroso sea el grupo étnico de que se trate, mientras que en los grupos más minoritarios el intervalo de confianza es más amplio. Se ha establecido como grupo de comparación el de etnia blanca autóctona, que es el mayoritario, y se ha trazado una línea horizontal al nivel de la frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos registrada en dicho grupo, para observar mejor las posibles diferencias. Como se puede apreciar en la Gráfica 6, todas las frecuencias observadas en los distintos grupos quedan por encima de esa línea. Se puede afirmar, además, que todas son significativamente superiores a la del grupo de etnia blanca autóctona, puesto que el límite inferior de todos los intervalos de confianza queda por encima de ese valor de referencia establecido. Ello probablemente es debido, a las condiciones socio-sanitarias en cierto modo desfavorables en estos grupos, sin que se pueda descartar que el diferente sustrato genético pueda tener también su influencia. Nuevamente, este hallazgo subraya la necesidad de establecer planes de prevención es-

GRÁFICA 5
DISTRIBUCIÓN SECULAR DE LOS
CONTROLES DEL ECEMC POR ETNIAS
DIFERENTES A LA BLANCA AUTÓCTONA



Etnia	$\chi^2_{TEND.}$	b	p
Blanca Extranjera	541,46	94,53	<0,000001
Negra	163,40	20,12	<0,000001
Oriental	0,36	0,48	No significativa
Gitana	21,30	12,72	<0,000001
Otras	970,85	82,59	<0,000001

GRÁFICA 6
PREVALENCIA DE RN CON DC
EN LAS DISTINTAS ETNIAS
(INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%)
PERÍODO: 1980-2007



pecíficos para los distintos grupos étnicos existentes en nuestro país.

En conclusión, los resultados mostrados ponen de manifiesto la importancia de considerar la etnia y la procedencia de los padres en toda investigación sobre las causas de los defectos congénitos en España.

Comentario Final

Como se indicó en la Introducción de este capítulo, por la baja frecuencia individual de la gran mayoría de los defectos congénitos, entran en la definición de las enfermedades raras. Hay que destacar varios aspectos de las malformaciones congénitas, que refuerzan el interés de su estudio. En primer lugar, muchas de ellas incrementan sustancialmente la morbilidad y el riesgo de muerte precoz, y con frecuencia confieren diversos grados de discapacidad a las personas afectadas, lo que conlleva una disminución considerable de su calidad de vida. En segundo lugar, a diferencia de otras enfermedades raras de aparición más tardía, el hecho de que las malformaciones congénitas estén presentes ya desde el momento del nacimiento, implica que los individuos afectados van a tener que enfrentarse desde tan temprana edad a sus consecuencias (muchas de ellas sin posibilidades terapéuticas), que con frecuencia originan una dependencia de por vida. Por tanto, la investigación sobre este tipo de patologías, que tanto impacto pueden tener sobre la vida de los afectados (y sus familias) así como a nivel socio-sanitario, tiene un gran interés dentro del área de las enfermedades raras. Uno de los distintos enfoques de esa investigación es la vigilancia epidemiológica, que tiene su utilidad y aplicaciones, pero que en el caso del ECEMC, no es un objetivo en sí misma, sino que sirve como base para las investigaciones causales en relación con los defectos congénitos, para poder llegar a prevenirlos, que es el objetivo último de todo estudio sobre estas patologías.

A lo largo de este capítulo se han mostrado los principales resultados de la vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos, un análisis que ofrece una información cuyo conocimiento es esencial para las autoridades sanitarias, ya que al ser datos recogidos con una metodología uniforme en todo el país muestran, no sólo las necesidades en determinadas áreas, sino la eficacia de los planes preventivos implantados en cada Comunidad. Información que puede contribuir al conocimiento de la situación de cada lugar en el contexto de todo el país, así como a la optimización de los recursos.

Así pues, en un momento en que, como se indicó en la Introducción, la comunidad científica mundial llama la atención sobre la ausencia de datos epidemiológicos en relación

con las enfermedades raras, merece ser destacado el hecho de disponer de un sistema que permite estudiar en España un amplio grupo de enfermedades raras, como es el de los niños recién nacidos con defectos congénitos. Por otra parte, al ser la metodología uniforme, los datos obtenidos en las distintas Comunidades Autónomas, son perfectamente comparables entre todas ellas. Además, el hecho de disponer de datos previos a la aprobación en España de las IVE tras la detección de alteraciones en el feto, permite conocer la frecuencia basal de cada defecto en nuestro medio.

Por otra parte, en los últimos años, en respuesta a los nuevos retos que plantea la investigación sobre estas patologías, y aprovechando los grandes avances que se están produciendo en el campo de la Genética, así como el hecho de que los estudios genéticos, además de ser cada vez más amplios y potentes, son también más asequibles, progresivamente se vienen realizando en los casos registrados en el ECEMC más estudios genético-moleculares, algunos de ellos dentro del marco del CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras)²⁹. Todo ello permitirá, llegado el momento, efectuar estudios de epidemiología genética, con lo que se incrementarán sustancialmente las posibilidades de investigación sobre las causas, al poder correlacionar los factores genéticos y los ambientales.

Referencias

1. van Weely S, Leufkens HGM. Orphan diseases. Background paper. En: Priority medicines for Europe and the world. A public health approach to innovation. <http://mednet3.who.int/prioritymeds/report/index.htm#C>
2. FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras): Página web: <http://www.enfermedades-raras.org/>
3. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue?. *Lancet*. 2008;371:2039-2041.
4. Remuzzi G, Garattini S. Rare diseases: what's next? *Lancet* 2008;371:1978-1979.
5. Editorial: Making rare diseases a public-health and research priority. *Lancet* 2008;371:1972.
6. Zarocostas J. Serious birth defects kill at least three million children a year. *BMJ* 2006;332:256.
7. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML, Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Análisis de los datos del ECEMC en el periodo 1980-2006. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2007;V(6):54-80. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf
8. Martínez-Frías ML. Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid, 2003.
9. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML. Anomalías congénitas en España: Vigilancia epidemiológica en el último cuarto de siglo (1980-2004). *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2005;V(4):62-85. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf

10. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y grupos étnicos. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol.* 2008;V(7):28-47. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf
11. INE (Instituto Nacional de Estadística). INEbase. Movimiento Natural de la Población. Año 2006: Resultados definitivos. 2008; Acceso: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm#7>
12. Wynne JW, Harris J, Bentley S, Stierman L. California Birth Defects Monitoring Program (CBDMP). Investigating clusters of birth defects: A systematic approach. 1999; Acceso: <http://www.cbdmp.org/pdf/investbdclusters.pdf>
13. Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for Investigating Clusters of Health Events. *MMWR* 1990;39(RR-11):1-16. Acceso: <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/m0001797/m0001797.asp>
14. Fiore BJ, Hanrahan LP, Anderson HA. Public Health Response to reports of clusters. *Am J Epidemiol.* 1990;132(1 Suppl):S14-22.
15. Washington State Department of Health Guidelines for Investigating Clusters of Chronic Disease and Adverse Birth Outcomes. 2007; Acceso: <http://www.doh.wa.gov/EHSPHL/Epidemiology/NICE/publications/ClusterProtocol.pdf>
16. EUROCAT-Cluster Advisory Service. Cluster Investigation Protocols. 2003; Acceso: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/clusterinvprot.html>
17. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML, Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: treinta años de existencia del registro del ECEMC. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol.* 2006;V(5):58-81. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf
18. ICBDsr web page. 2008; Acceso: <http://www.icbdsr.org>
19. EUROCAT web page. 2008; Acceso: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/tables.html>
20. EUROCAT Working Group. Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey, 2002.
21. ICBDsr (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Annual Report 2006 with data for 2004. Ed. ICBD. Roma, 2007. Acceso: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/Report2006.pdf>
22. Ministerio de Sanidad y Consumo. Página web 2007; Acceso: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/tablas_figuras.htm
23. Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E. Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. *Progr Obstet Ginecol.* 2000;43:403-409.
24. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Estudio de la prevalencia de recién nacidos con anoftalmía/microftalmía en España (1980-1993). *Prog Diagn Pren.* 1995;7:211-222.
25. Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L. Secular Decreasing Trend of the Frequency of Hypospadias among Newborn Male Infants in Spain. *Birth Defects Res (Part A): Clin Mol Teratol.* 2004;70:75-81.
26. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Rodríguez L, López Grondona F, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Grupo de trabajo de REPIER. Evolución secular y por comunidades autónomas de la frecuencia de síndrome de Down al nacimiento en hijos de madres jóvenes. *Progr Obstet Ginecol.* 2007; 50(2):67-80.
27. Martínez-Frías ML. Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. *An Esp Pediatr.* 1998;48:395-400.
28. INE (Instituto Nacional de Estadística). INEbase. Movimiento Natural de la Población. Año 2007: Resultados provisionales. 2008; Ac-

IV.
ARTÍCULOS ESPECIALES

LA FARMACOGENÉTICA Y LA MEDICINA INDIVIDUALIZADA

M. Baiget, P. Gallano, A. Lasa, E. Tizzano.

Servicio de Genética. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Summary

The last decade has seen rapid progress and development in the understanding of genetic influences that underlie inter-individual differences in drug action and drug response. Differences in DNA sequences that alter the expression or function of proteins that are targeted by drugs can contribute significantly to variation in the responses of individuals.

Many of the genes examined so far are linked to highly penetrant, single-gene traits, but future advances are focused on the more difficult challenge of elucidating multigenic determinants of drug response.

The interaction of genomics and medicine has the potential to yield a new set of molecular diagnostic tools that can be used to individualize and optimize drug therapy.

Introducción

De acuerdo con las definiciones elaboradas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), el término Farmacogenómica (PGx) define la investigación de variaciones en las características del ADN y del ARN que estén relacionadas con la respuesta a los fármacos, mientras que la Farmacogenética (PGt) es el apartado de la PGx que estudia la influencia de las variaciones en la secuencia del ADN en la respuesta a los fármacos. Como información adicional, la EMA indica que la respuesta a los fármacos incluye tanto la farmacocinética como la farmacodinámica y señala además que la PGx y la PGt no incluyen otras disciplinas como la proteómica o la metabolómica.

La idea de que la respuesta a determinados fármacos estaba bajo control genético ya se sugirió en los años 1950 (cuadros hemolíticos severos en pacientes con un déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa al ser tratados con agentes antimaláricos). En las décadas siguientes, cuando se efectuaron estudios familiares y en gemelos y análisis bioquímicos, se reforzó la idea que, finalmente, cristalizó en los últimos años del siglo XX gracias a los estudios de genética molecular. La identificación del primer gen humano con polimorfismos capaces de influenciar el metabolismo de un medicamento tuvo lugar en el año 1988¹. En los últimos años se han descrito un elevado número de genes con distintos tipos de polimorfismos que se han asociado con las diferencias interindividuales de la respuesta a los medicamentos. Estos genes de interés farmacogenético codifican proteínas que pueden estar implicadas en: a) procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, elimina-

ción de la molécula), relacionados con el metabolismo del fármaco y con el desarrollo de efectos adversos y b) procesos farmacodinámicos (receptores, proteínas de transporte, dianas terapéuticas) relacionados con la eficacia de un determinado tratamiento.

Se han planteado tres distintas estrategias para realizar un estudio farmacogenético. La gran mayoría de los trabajos publicados se han centrado en una primera estrategia basada en el análisis de los denominados "genes candidatos". Una segunda estrategia de estudio contempla el abordaje de genes que codifican distintas proteínas con participación en una determinada vía metabólica del fármaco en cuestión ("vía metabólica candidata"). Una tercera estrategia plantea el análisis de la totalidad del genoma humano ("genome-wide"). Las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas se han resumido en la Figura 1.

En un buen número de estudios de genes y/o vías metabólicas candidatas, la variabilidad fenotípica observada en el producto génico final sirvió de orientación para la búsqueda de unas bases genéticas que pudiesen explicar dichas variaciones. Por ejemplo, los estudios familiares efectuados para poder explicar las diferencias interindividuales observadas en la respuesta al fármaco hipertensivo debrisoquina, evidenciaron que estos efectos farmacodinámicos tenían carácter hereditario². En estudios subsiguientes se identificó el enzima responsable del metabolismo de la debrisoquina y del gen que lo codificaba (CYP2D6). Finalmente, se describieron las variaciones en la secuencia de dicho gen capaces de causar diferencias fenotípicas en la actividad enzimática de CYP2D6³. Aunque estos marcadores genéticos (gen candidato) con interés en farmacogenética de carácter "mo-

FIGURA 1. Estrategias utilizadas en el análisis de la relación fármaco - genotipo/fenotipo.

Gen "candidato"	Genes de una "vía candidata"	Todo el genoma
<ul style="list-style-type: none"> • Análisis del gen candidato • Requiere cohortes grandes para testar la asociación • Comporta el riesgo de no encontrar asociación • Aporta la prueba decisiva, si se encuentra asociación 	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis de una serie de genes candidatos funcionales relacionados • Requiere cohortes pequeñas para testar la asociación • Comporta el riesgo de pérdida de genes importantes • Aporta una asociación con un significado biológico 	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis de todo el genoma (expresión y SNP) • Requiere cohortes pequeñas para testar las asociaciones • El significado biológico es difícil de establecer ya que esta estrategia tiene el riesgo de falsos positivos • Permite identificar nuevas asociaciones

nogénico" existen, se asume que la mayoría de las diferencias fenotípicas en la respuesta a los fármacos podrán explicarse por la interacción de varios genes y los factores ambientales.

En la estrategia de estudio basada en las "vías metabólicas candidatas" se asume que son los efectos de las variaciones en la secuencia de genes que participan en una misma vía los que actúan de forma conjunta para dar lugar a un único fenotipo. Por ejemplo, un genotipo del citocromo CYP2D6 asociado a una elevada capacidad oxidativa junto con un genotipo de baja actividad de conjugación de enzimas de la familia de las glucuronosiltransferasas, daría lugar a una situación en la que el paciente estaría sometido a una mayor exposición a la toxicidad de los metabolitos oxidativos producidos por la acción de determinados medicamentos.

Las estrategias de estudio de todo el genoma son extraordinariamente prometedoras para la identificación de nuevos genes de interés en farmacogenética. Se trataría, por ejemplo de identificar mediante estudios en "arrays" de expresión aquellos genes cuya expresión fuese diferente en pacientes que responden o que no responden a un determinado fármaco. O bien en identificar diferencias entre el grupo de pacientes que desarrollan toxicidad y los que no las desarrollan cuando se les administra un determinado medicamento. Una validez semejante tendría las diferencias que pudiesen identificarse a nivel proteico entre estos grupos efectuando estudios de proteómica. Este tipo de estudios presenta el grave inconveniente de que el resultado de un determinado experimento puede variar dependiendo del tipo de tejido que se haya escogido para el estudio. Por otra parte, el gran número de transcritos y/o de proteí-

nas que se analiza puede dar lugar a la identificación de marcadores que sean, en realidad, falsos positivos.

En el ámbito farmacogenético, una vez se ha implicado un gen en la respuesta a un fármaco, deben realizarse estudios de asociación en cohortes de pacientes de tamaño importante y dichos estudios deben replicarse por distintos grupos de investigación. La posibilidad de efectuar estudios funcionales del marcador genético en estudio favorecen y agilizan la utilización del marcador genético en la práctica clínica.

La Farmacogenética en Oncología: algunos ejemplos

Las diferencias interindividuales debidas a la existencia de polimorfismos genéticos tienen una relevancia especial en el metabolismo de los agentes citotóxicos, con estrecho índice terapéutico, empleados en el tratamiento anti-neoplásico.

Los tratamientos quimioterápicos clásicos de los tumores sólidos incluyen fluoropirimidinas, irinotecan, derivados del platino, taxanos, gemcitabina y, más recientemente, los denominados fármacos biológicos.

El genotipado del gen de la timidilato sintasa en pacientes tratados con 5-fluorouracilo (5-FU) es un ejemplo del potencial de los estudios farmacogenéticos en la predicción de la respuesta. El estudio del gen que codifica para un enzima metabolizador, UGT1A1, tiene una clara aplicación en la predicción de toxicidad en pacientes tratados con irinotecan mientras que los estudios farmacogenéticos de los tratamientos con productos derivados del platino contem-

plan el estudio genotípico de los genes implicados en la reparación del ADN y del gen que codifica la GSTP1.

Farmacogenética del 5-FU

El 5-FU es un profármaco análogo del uracilo con un átomo de flúor en el carbono 5 del anillo de pirimidina.

La timidilato sintetasa (TS), que es un enzima clave del metabolismo de ácido fólico, es la diana farmacológica del 5-FU. La TS cataliza una reacción de metilación de dUMP mediante 5,10-methylenetetrahydrofolate para formar dTMP. El 5-FU forma un complejo con la TS que inhibe su actividad enzimática. Existe una correlación inversa entre la actividad TS y la eficacia del 5-FU.

El gen TS contiene 7 exones y ocupa unas 30 Kb de ADN genómico (Figura 2). En la región 5'UTR del gen TS se han descrito tres polimorfismos diferentes. El primero consiste en una secuencia variable de repeticiones en tándem (VNTR) de 28 pares de bases (pb). Aunque existen alelos con 2, 3, 4, 5 y 9 copias de la secuencia, los alelos con 2 (TS*2) y 3 (TS*3) repeticiones son los más comunes. Existe una asociación entre el polimorfismo VNTR de la TS y los niveles de expresión proteica, probablemente como consecuencia

de la eficiencia en la traducción del gen, y/o de la actividad enzimática; las moléculas de mRNA de la TS con 3 repeticiones se traducen con mayor eficiencia que aquellas con dos repeticiones. El número de repeticiones en tandem también afecta al nivel de actividad de la TS⁴.

El segundo polimorfismo descrito por Mandola et al es un SNP (single nucleotide polymorphism) que consiste en una substitución de G>C en el nucleótido 12 de la segunda repetición en el alelo TS*3⁵. En los alelos TS*3 existen dos "secuencias consenso de la familia USF E-box", mientras que los alelos TS*2 contienen solo una de estas secuencias a las que se unen factores de transcripción. Esta substitución polimórfica cambia un residuo crítico en la secuencia consenso USF E-box y altera la actividad transcripcional del gen TS. (Figura 3). Estos autores demostraron que la presencia de una tercera repetición de 28 pb por si sola no era suficiente para aumentar dicha actividad transcripcional y que para ello era necesaria la existencia del "USF E-box element" en la repetición. Una clasificación final de los alelos TS sería: a) alelos de alta expresión (2R/3G; 3C/3G; 3G/3G) y b) alelos de baja expresión (2R/2R; 2R/3C; 3C/3C). Recientemente se ha descrito la existencia de un tercer polimorfismo en el alelo TS *2 que consiste en un cambio de base de G>C en el nucleótido 12 de las dos repeticiones de 28 pb.

FIGURA 2. Esquema de la estructura del gen de la Timidilato Sintetasa.

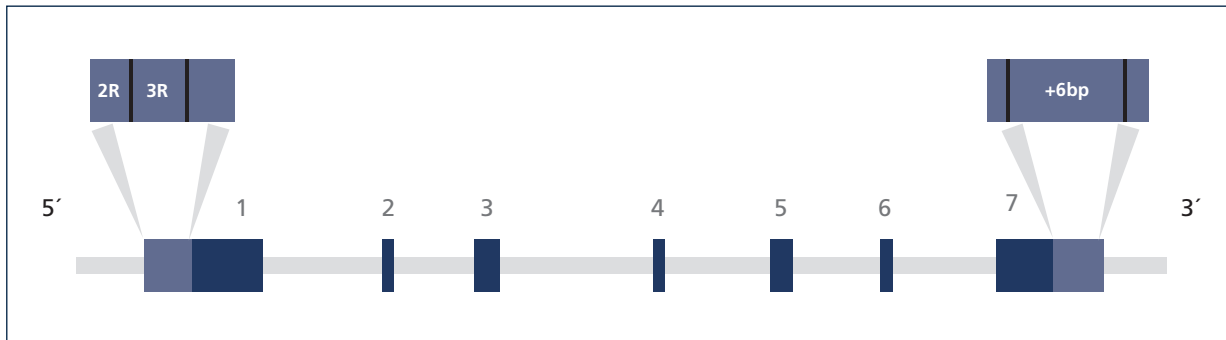
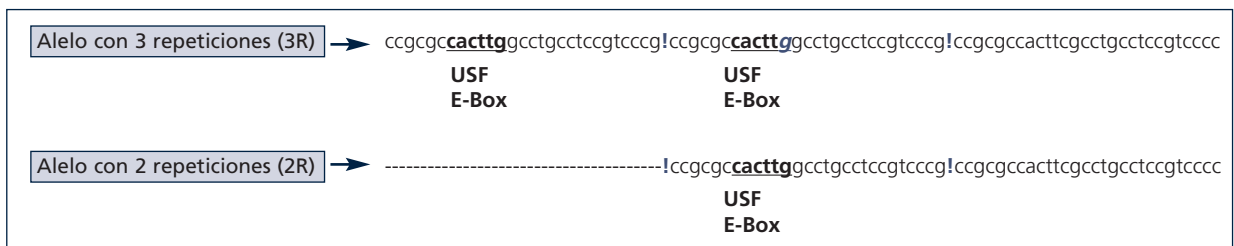


FIGURA 3. Esquema del SNP en la región 5' VNTR del gen de la Timidilato Sintetasa.



Por otro lado, en la región 3' UTR del gen TS, se encuentra un polimorfismo frecuente que consiste en la delección de 6 pb en la posición 1494 (TTAAAG). Este polimorfismo se describió haciendo una investigación en la base de datos pública de secuencias Tag, "Expressed Sequence Tag" (EST). Este polimorfismo causa inestabilidad en el ARNm y está asociado con un descenso de los niveles intratumorales del ARNm de la TS.

Se ha reportado que la expresión de TS está influenciada por los VNTR del promotor del gen TS. Pullarkat et al.⁶, hallaron unos niveles de TS mRNA más altos en individuos homocigotos TS*3 cuando los comparaban con homocigotos TS*2 ($p=0,004$) y mostraron que, en 50 pacientes con cáncer colorrectal tratados con 5-FU, había una mejor respuesta en aquellos pacientes con un bajo número de repeticiones (50% para *2/*2, 15% para *2/*3 y 9% para *3/*3). Kawakami et al.⁷, en un grupo de 21 pacientes con cáncer gastrointestinal, hallaron niveles más altos de proteína TS en los homocigotos TS*3 que en los heterocigotos TS*2/*3 ($p<0,05$). Villafranca et al. 2001⁸, en su estudio de 65 pacientes con cáncer colorrectal, demostraron que la probabilidad de reducción de la masa tumoral mediante radioterapia y tratamiento con 5-FU dependía del genotipo TS.

Marcuello et al.⁹ demostraron que el grupo de pacientes con cáncer de colon avanzado y con un genotipo asociado a una baja expresión tenía una mejor respuesta clínica ($p=0,035$). La probabilidad de alcanzar respuesta en el grupo de pacientes con un genotipo de baja expresión era 2,9 veces más alto que el de los otros grupos (IC 95% 1.03-5.6, $p=0,04$). El tiempo a la progresión fue de 12 meses y de 9 meses en los grupos de baja y alta expresión respectivamente ($p=0,07$, log rank test). La supervivencia global era significativamente mejor en el grupo de baja expresión. En este grupo, fue de 50 meses, mientras que fue de 20 meses en el grupo de pacientes con genotipo de alta expresión ($p=0,03$). El modelo de regresión de Cox demostró que, tras ajustar para otras variables clínicas, el genotipo de la TS resultaba ser un predictor independiente de la supervivencia, tanto de la libre de enfermedad como de la global.

Estudios recientes han relacionado la presencia de efectos adversos del tratamiento con la combinación de ciclofosfamida, metotrexate y 5-FU con un determinado genotipo del enzima 5, 10-Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), un enzima clave en la vía metabólica de los folatos. Las variantes genéticas de MTHFR podrían, potencialmente, modificar los efectos terapéuticos de los fármacos que interfieren con el transporte y/o metabolismo de los folatos. Podrían también ser capaces de modificar la respuesta clínica de aquellos fármacos cuyo metabolismo o cuyas

dianas terapéuticas dependen de reacciones de metilación. Un polimorfismo relativamente frecuente en el gen MTHFR, que consiste en un cambio C>T en el nucleótido 677, se ha relacionado con la aparición de mucositis en pacientes tratados con metotrexate. Los individuos con un genotipo mutante T/T o aquellos heterocigotos T/C (un 10% y un 40% respectivamente de la población general) tienen una actividad enzimática MTHFR disminuida que se acompaña de unas concentraciones más bajas de folato que las de aquellos con un genotipo C/C¹⁰.

Farmacogenética de los derivados del Platino y de la radioterapia

Los agentes antineoplásicos derivados del Platino (Cisplatino, Oxaliplatino, etc) inhiben la replicación celular mediante la formación de aductos inter e intra hélices de la molécula de ADN. La resistencia a estos fármacos puede ocurrir por distintos mecanismos: disminución de los niveles del fármaco, incremento de la tolerancia celular a los aductos formados por acción del Platino o por un incremento de la actividad reparadora del ADN.

El proceso de reparación del ADN puede representarse como una sinfonia de enzimas que funcionan de forma conjunta para reparar las lesiones que detectan en el ADN. Enzimas como ERCC1, ERCC2 (XPD), XRCC1 con funciones interdependientes sugieren que alteraciones en cualquiera de los genes que los codifican pueden afectar la capacidad de reparación del ADN a niveles relevantes desde el punto de vista clínico.

En distintos trabajos se ha demostrado una asociación entre la expresión del gen ERCC1 y la respuesta clínica y la toxicidad en pacientes tratados con derivados del platino. En un trabajo retrospectivo¹¹ se demuestra que dos polimorfismos del gen ERCC1 se asocian con la respuesta clínica de pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados con 5-FU/oxaliplatino. El primer polimorfismo consiste en el cambio C>T en el codón 118. Los pacientes con genotipo C/C tienen una supervivencia media de 15,3 meses versus 7,0 meses y 11,1 meses en los pacientes con genotipos C/T y T/T respectivamente ($p=0,021$). Esta asociación se mantiene significativa incluso cuando se estratifican los pacientes según ECOG. El estudio del segundo polimorfismo (C>A en posición 8092) indica que los pacientes con alelo A presentan una mejor supervivencia.

En el gen ERCC2 o XPD se ha descrito que el cambio A>C en el codón 751 tiene significado farmacogenético: los pacientes tratados con 5-FU/oxaliplatino con un genotipo A/A presentan una menor probabilidad de progresión y una mejor supervivencia que el resto de pacientes ($p=0,002$)¹².

En cuanto a los polimorfismos del gen XRCC1, Stoehlmacher et al.¹³ han analizado el papel de la sustitución A>C en el codón 399 (Arg399Gln). En pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados con derivados del platino, el grupo que son portadores del alelo Gln presentan un mayor riesgo de baja respuesta al tratamiento ($p=0,038$).

Farmacogenética de los inhibidores de EGFR

La mayoría de los cánceres epiteliales presentan una activación en la función de factores de crecimiento y de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En base a este hecho, esta molécula se propuso como una buena diana para un tratamiento anticanceroso. Actualmente existen cuatro antagonistas EGFR (Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab y Panitumumab) y los dos últimos, con estructura de anticuerpo monoclonal, han sido aprobados para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado.

Puesto que solamente un subgrupo de pacientes podrán beneficiarse del tratamiento con inhibidores de EGFR, es importante identificar y validar los criterios y/o los marcadores biológicos que permitan seleccionar dichos pacientes. Ni los estudios inmunocitoquímicos, ni la presencia de mutaciones somáticas en EGFR¹⁴ se han mostrado como marcadores óptimos. En cuanto al número de copias de EGFR, se ha observado una menor supervivencia en aquellos pacientes con un número normal de copias de EGFR¹⁵.

En el gen EGFR se han descrito tres polimorfismos funcionales que se han asociado con la regulación de EGFR: a) una repetición del dinucleótido CA en el intrón 1; b) un SNP (G>A) en el codón 497 y c) un SNP (G>T) en posición -216 que afecta el lugar de unión de Sp-1, un regulador clave de la actividad del promotor del gen EGFR.

La modulación del ligando de EGFR, EGF, y de genes que actúan en la vía de señalización, como la Ciclina D1 puede estar en relación con la respuesta a la inhibición de EGFR, por Cetuximab. En la región 5' no traducida de EGF existe una variante polimórfica (EGF61G>A) y también en el exón 4 del gen de la Ciclina D1 se ha descrito un SNP (870 A>G).

Los anticuerpos monoclonales pueden ejercer, además, una actividad antitumoral indirecta porque determinan una citotoxicidad mediada por células y dependiente del anticuerpo (ADCC). La efectividad de este mecanismo inmunológico depende de cambios funcionales en el receptor celular para la fracción constante de las inmunoglobulinas (FcγR) IIa (CD32a) y IIIa (CD16). Se han descrito SNPs en ambos genes que afectan la afinidad del receptor para Fc de anticuerpos y probablemente puedan relacionarse con la eficiencia del proceso de ADCC.

Recientemente, se ha publicado un trabajo que demuestra que la ausencia de mutaciones en el gen KRAS se asocia a una mayor supervivencia en pacientes con CCR tratados con Cetuximab por lo que el estado mutacional de KRAS se ha postulado como un nuevo candidato farmacogenético de marcador de respuesta¹⁶.

Comentarios finales

El estudio y el conocimiento del genoma humano y los avances tecnológicos que lo han hecho posible, sitúan a las ciencias biomédicas en un escenario donde la investigación y la aplicación de estas nuevas posibilidades conllevan una revolución tanto teórica como práctica de conceptos tan relevantes como el de enfermedad y el de terapéutica.

Con el abordaje farmacogenético se pretende la sustitución del actual sistema de "ensayo y error" en la selección y dosificación de los medicamentos por otro, en el cual sea posible evaluar el genotipo del paciente y determinar qué medicamento y a qué dosis conseguirá un balance más adecuado entre su nivel de eficacia y el riesgo de producir reacciones adversas en este paciente en concreto.

La intersección de la genómica con la medicina ofrece la posibilidad de identificar nuevas pruebas diagnósticas útiles en la individualización y en la optimización de diversos tratamientos farmacológicos.

Referencias

1. González FJ, Skoda RC, Kimura S, Umeno M, Zanger UM, Nebert DW, Gelboin HV, Hardwick JP, Meyer UA. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature* 1988; 331: 442-446.
2. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977; 2:584-586.
3. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20:342-349.
4. Kawakami K, Salonga D, Park JM, Danenberg KD, Uetake H, Brabender J, Omura K, Watanabe G, Danenberg PV. Different lengths of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression. *Clin Cancer Res* 2001;7: 4096-4101.
5. Mandola MV, Stoehlmacher J, Muller-Weeks S, Cesarone G, Yu MC, Lenz H-J, Ladner RD. A novel single nucleotide polymorphism within the 5' tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity. *Cancer Res* 2003;63:2898-2904.
6. Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, Xiong YP, Ingles SA, Sherrrod A, Warren R, Tsao-Wei D, Groshen S, Lenz HJ. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2001;1:65-70.
7. Kawakami K, Omura K, Kanehira E, Watanabe Y. Polymorphic tandem repeats in the thymidylate synthase gene is associated with

- its protein expression in human gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 1999;19:3249-3252.
8. Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA, Garcia-Foncillas J, Azinovic I, Martinez E, Llarramendi JJ, Arias F, Martinez R, Salgado E, Angeletti S, Brugarolas A. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1779-1786.
 9. Marcuello E, Altés A, Del Rio E, César A, Menoyo A, Baiget M. Single nucleotide polymorphism in the 3' tandem repeat sequences of thymidylate synthase gene predicts for response to fluorouracil-based chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2004; 112: 733-737.
 10. Toffoli G, Veronesi A, Boiocchi M, Crivellari D. MTHFR gene polymorphism and severe toxicity during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF). *Ann Oncol* 2000;11:373-744.
 11. Park DJ, Zhang W, Stoecklacher J, Tsao-Wei D, Groshen S, Gil J, Yun J, Sones E, Mallik N, Lenz HJ. ERCC 1 gene polymorphism as a predictor for clinical outcome in advanced colorectal cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003; 1: 162-166.
 12. Park DJ, Stoecklacher J, Zhang W, Tsao-Wei D, Groshen S, Lenz HJ. A Xeroderma pigmentosum group D gene polymorphism predicts clinical outcome to platinum-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 8654-8658.
 13. Stoecklacher J, Ghaderi V, Iobal S, Groshen S, Tsao-Wei D, Park D, Lenz HJ. A polymorphism of the XRCC 1 gene predicts for response to platinum based treatment in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 3075-3079.
 14. Tsao AS, Tang XM, Sabloff B, Xiao L, Shigematsu H, Roth J, Spitz M, Hong WK, Gazdar A, Wistuba I. Clinicopathologic characteristics of the EGFR gene mutation in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 3 :231-239.
 15. Sartore-Bianchi A, Moroni M, Veronese S, Carnaghi C, Bajetta E, Luppi G, Sobrero A, Barone C, Cascinu S, Colucci G, Cortesi E, Nichelatti M, Gambacorta M, Siena S. Epidermal growth factor receptor gene copy number and clinical outcome of metastatic colorectal cancer treated with panitumumab. *J Clin Oncol* 2007; 25:3238-3245.
 16. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, Biesmans B, Van Laethem JL, Peeters M, Humblet Y, Van Cutsem E, Tejpar S. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Annals of Oncology* 2008; 19: 508-515.

GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES DEL ADN MITOCONDRIAL

Julio Montoya^{1,2,3}, Ester López-Gallardo^{1,2,3}, María Dolores Herrero-Martín^{1,2,3}, Magdalena Carreras^{1,2,3},
Iñigo Martínez-Romero^{1,2,3}, Aurora Gómez-Durán^{1,2,3}, David Pacheu^{1,2,3}, Taha Rhouda^{1,2,3},
Manuel J. López-Pérez^{1,2,3}, Eduardo Ruiz-Pesini^{1,2,3,4}.

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. Miguel Servet 177. 50013-Zaragoza.

²CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII.

³Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

⁴Fundación ARAGÓN I+D.

Summary

Title: Genetics of the mitochondrial DNA diseases

The mitochondrial diseases or diseases of the oxidative phosphorylation system (OXPHOS) consist of a group of disorders originated by a deficient synthesis of ATP. OXPHOS is composed of proteins codified in the two genetic systems of the cell, the nuclear and the mitochondrial genomes and, therefore, the mode of inheritance could be either mendelian or maternal. Due to the central role that mitochondria plays in the cellular physiology, these diseases are, nowadays a social and health problem of great importance, and, although individually they are classified among the rare diseases, all together constitute a large variety of genetic disorders. Beside this, it is considered that the mitochondria are involved, directly or indirectly, in a large percentage of the human diseases. In this review we will be mainly focussed to describe, from a genetic point of view, the diseases caused by mitochondrial DNA damage, to show the special characteristics of the mitochondrial genetic system, the different methods that are necessary to utilize for their correct diagnoses, remarking the difficulties to study these pathologies, and the possible implication of the genetic variability of the genome in the development of these diseases. At the end, a brief mention to the diseases caused by nuclear defects will also be made.

Introducción

El sistema de fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS), se encuentra localizado en la membrana interna mitocondrial, está formado por los complejos multienzimáticos de la cadena respiratoria y la ATP sintasa, y constituye la ruta final del metabolismo energético mitocondrial que conduce a la síntesis de ATP. Sin embargo, este sistema es mucho más que la ruta principal productora de energía de la célula. Así, a través de la generación de un gradiente electroquímico, el sistema OXPHOS participa también en la producción de calor, en el transporte de proteínas a la mitocondria, en la regulación de la apoptosis, en el mantenimiento de los niveles de calcio celular y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). ROS, calcio y ATP son compuestos que pueden disparar numerosas rutas bioquímicas y alterar el estado homeostático celular. De este modo, podemos decir que en el sistema OXPHOS acaba integrándose toda la información proveniente del exterior, ya sea en forma de nutrientes o de oxígeno y, finalmente, puede modificar los niveles de ciertos mensajeros celulares y enviar señales al núcleo.

Las células humanas contienen dos genomas bien diferenciados: el nuclear (ADNn) o mayoritario por el número

de proteínas que codifica, y el mitocondrial (ADNmt) que, por estar en un orgánulo subcelular, presenta una serie de caracteres que lo diferencian claramente del anterior. La inmensa mayoría de proteínas que forman parte de la célula están codificadas en el ADNn. Solamente el sistema OXPHOS y el ribosoma mitocondrial dependen de la expresión coordinada de ambos genomas, constituyendo un caso único en la célula. Este sistema está constituido por alrededor de 100 proteínas estructurales; 13 de ellas están codificadas en el ADNmt y el resto en el ADNn. Además, son necesarias muchas más proteínas y ARNs para mantener y expresar el ADNmt, expresar e importar las proteínas mitocondriales que están codificadas en el núcleo, ensamblar los complejos OXPHOS en la membrana interna mitocondrial, etc. Así pues, la biosíntesis del sistema OXPHOS está bajo el control de los dos sistemas genéticos de la célula y las enfermedades que se puedan originar por un mal funcionamiento del mismo, pueden estar causadas por mutaciones en ambos ADNn y, por tanto, mostrar patrones de herencia diferentes, materno o mendeliano.

El término **patología mitocondrial** abarca, teóricamente a cualquier trastorno que tiene su origen en una de las muchas rutas metabólicas que tienen lugar en la mitocondria, pero tradicionalmente, y debido a que las prime-

ras mutaciones se descubrieron en el ADNmt, se ha utilizado para significar aquellas enfermedades causadas por defectos en el sistema OXPHOS, única ruta metabólica en la que participan polipéptidos codificados en el ADNmt. Las primeras mutaciones asociadas al mal funcionamiento de este sistema y que generaban enfermedades, se descubrieron en el ADNmt en 1988¹⁻⁴. Desde entonces, el número de mutaciones descritas en este genoma ha crecido enormemente si bien algunas de ellas sólo se han presentado en un único paciente. Asimismo, se han descubierto muchas mutaciones en genes mitocondriales codificados en el ADNn que participan en el mantenimiento y expresión del ADNmt y en la composición y formación del sistema OXPHOS⁵. Sin embargo, dada la complejidad de procesos en los que este sistema participa, los mecanismos fisiopatogénicos son prácticamente desconocidos, lo que impide el desarrollo de terapias racionales y, hoy en día, prácticamente no hay tratamiento efectivo para ninguna enfermedad OXPHOS.

Debido al papel central que juega la mitocondria en la fisiología celular, las enfermedades mitocondriales son un problema social y sanitario de primera magnitud y, aunque son individualmente raras, en su conjunto agrupan una amplia variedad de trastornos genéticos. Además, hoy en día se considera que la mitocondria, sea en forma primaria o secundaria, está implicada en más de la mitad de las enfermedades humanas⁶.

Las enfermedades mitocondriales responden a una gran variabilidad fenotípica, con manifestaciones clínicas que afectan a distintos órganos y tejidos por lo que su estudio requiere la participación de especialistas de muy diverso origen que aporten datos clínicos, morfológicos, bioquímicos y genéticos que permitan un diagnóstico correcto. Las características genéticas del ADNmt, su modo de herencia materna, el elevado número de copias presentes en las células y la segregación mitótica, confieren a estas enfermedades propiedades muy particulares.

Con este trabajo se pretende resumir los conocimientos más actuales que se tienen sobre las enfermedades debidas a alteraciones en el ADNmt y los diversos aspectos de su diagnóstico, así como algunos detalles de mutaciones nucleares que afectan al sistema OXPHOS, dentro de lo que se podría llamar medicina mitocondrial.

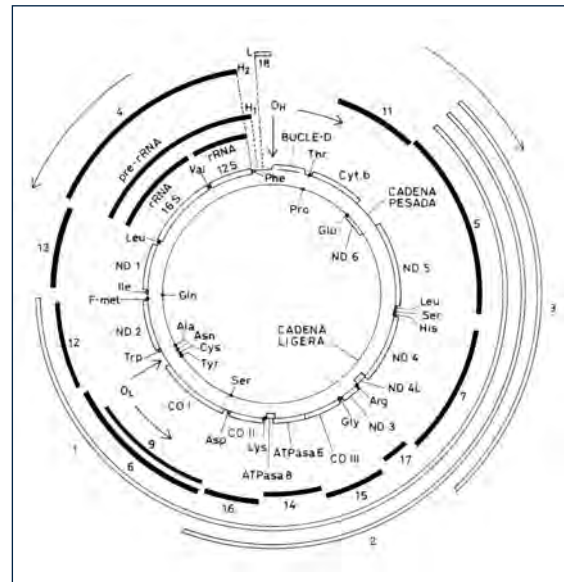
El ADN mitocondrial humano

La existencia del ADNmt se describió por primera vez en los años 60. Sin embargo, no fue hasta los 80 cuando se descubrieron los caracteres moleculares básicos del sistema genético mitocondrial humano⁷⁻¹⁵. Desde entonces, aunque se han ido descubriendo proteínas que participan en los pro-

cesos de mantenimiento y expresión del ADNmt, realmente no se ha avanzado mucho en el conocimiento de su regulación e intercomunicación con el núcleo. El ADNmt humano es circular, consta de 16.569 pares de bases y contiene información para 37 genes: 24 que participan en la maquinaria de síntesis de las proteínas codificadas en el propio genoma (dos ARNr (12S y 16S) y 22 ARNt), y 13 polipéptidos que forman parte de cuatro de los cinco complejos multienzimáticos del sistema OXPHOS:

- Siete polipéptidos (ND 1, 2, 3, 4, 4L, 5, 6) son componentes del complejo I o NADH: ubiquinona oxido-reductasa;
- Uno (cyt b) pertenece al complejo III o ubiquinol: citocromo c oxido-reductasa;
- Tres (CO I, II, III) pertenecen al complejo IV o citocromo c oxidasa;
- Dos pertenecen a la ATP sintasa (complejo V) (Figura 1).

FIGURA 1. Mapa genético y de transcripción del ADNmt humano.



Los círculos internos muestran el mapa del ADNmt con los genes que codifican: ARNr (ARNr 12S y 16S), ARNt, mostrados con la abreviatura del aminoácido que les corresponde, y secuencias codificadoras de proteínas (ND: subunidades del complejo I; cyt b: subunidad del complejo III; CO: subunidades del complejo IV; ATPasa 6 y 8: complejo V). Los círculos exteriores muestran los ARNs transcritos de la cadena pesada, derivados de las unidades de transcripción H1 y H2, respectivamente (barras negras), y de la ligera (barras abiertas). OH y OL representan el origen de replicación de la cadena pesada y ligera, según indican las flechas que están a su lado, de acuerdo con el modelo clásico de replicación. H1, H2 y L indican los sitios de iniciación de las tres unidades de transcripción. Las flechas exteriores indican la dirección de la transcripción de la cadena pesada y ligera, respectivamente.

El resto de los polipéptidos componentes del sistema OXPHOS, así como todo el complejo II, están codificados en el ADN nuclear. Por ello, la biogénesis de este sistema constituye un caso único en la célula, ya que para su síntesis se requiere la expresión coordinada de los dos sistemas genéticos celulares.

Una de las características más llamativas del ADNmt es que los genes que codifica se encuentran unos a continuación de los otros sin nucleótidos intermedios ni intrones, y que los genes de los ARNt se encuentran esparcidos entre los genes de los ARNr y los codificantes de proteínas, una disposición que tendrá consecuencias muy importantes para el procesamiento o maduración de los precursores de los ARNs como se mostrará más adelante. Asimismo, y curiosamente, los genes codificados en el ADNmt están distribuidos entre ambas hebras del ADN. La mayor parte (2 ARNr, 14 ARNt y 12 polipéptidos) están codificados en una de ellas (cadena H), mientras que los 9 restantes (un polipéptido y 8 ARNt) lo están en la cadena complementaria (cadena L). En el ADNmt solamente existe una pequeña zona que no codifica ningún gen, región denominada bucle D, donde se encuentran localizados el origen de replicación de la cadena H, los promotores de la transcripción y los elementos reguladores de la expresión del ADN.

Desde finales de los años 1970, se consideraba que la replicación del ADNmt se verificaba de un modo especial, unidireccional y asimétrico, utilizando para ello dos orígenes de replicación diferentes (O_H y O_L). De acuerdo con este modelo, la síntesis del ADN se inicia en O_H por acción de la ADN polimerasa gamma, específica de la mitocondria, que alarga un ARN iniciador originado por procesamiento de un transcrito primario que se sintetiza a partir del promotor L. La replicación continúa unidireccionalmente hasta alcanzar el segundo origen de replicación (O_L), momento en el cual comienza la síntesis de la segunda cadena alargando también un pequeño cebador de ARN sintetizado por una primasa¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, en los últimos años, se ha cuestionado mucho este modelo de replicación y se ha propuesto que el ADNmt se replica de un modo bidireccional y simétrico desde un único origen de replicación, a semejanza con el ADN bacteriano^{19,20}. Hoy en día todavía no se ha dirimido la cuestión, pero los modelos parece que convergen en cierta manera²¹.

Otra de las características peculiares del ADNmt es que las dos cadenas se transcriben completamente, mediante tres unidades de transcripción, a partir de tres puntos de iniciación, H_1 y H_2 para la cadena pesada y L para la cadena ligera, que originan tres moléculas policistrónicas. Posteriormente, estas moléculas precursoras, que se cortan en los extremos 5' y 3' de las secuencias de los ARNt, dando lugar (Figura 1) a los ARNr, ARNt y ARNm maduros (modelo de

puntuación por el ARNt)^{9-12,22}. Los ARNt situados entre los genes de ARNr y codificantes de proteínas, como se ha indicado anteriormente, actúan como señales de reconocimiento para los enzimas que participan en el procesamiento de las moléculas de ARN policistrónicas precursoras. Es importante destacar, por la importancia que tendrá en la regulación de los distintos tipos de ARN que se van a sintetizar, que las dos unidades de transcripción de la cadena H se solapan en la región de los ARNt. La primera de las unidades, se transcribe muy frecuentemente, comienza en H_1 , delante del gen para el ARNt^{Phe}, termina en el extremo 3' de la región codificante de los ARNr, y es responsable de la síntesis de los ARNr 12S y 16S, del ARNt^{Phe} y del ARNt^{Val}. La terminación de esta unidad de transcripción está provocada por un factor de terminación (mTERF), que se une a una secuencia situada en el gen del ARNt^{Leu}^{23,24}. La segunda unidad se inicia en H_2 , cerca del extremo 5' del gen del ARNr 12S, y transcribe, con una frecuencia mucho menor que la anterior, prácticamente la totalidad de la cadena pesada. El ARN policistrónico que se origina se procesa dando lugar a los ARNm de 12 péptidos y a los 14 ARNt codificados en esta cadena. Como se puede deducir de lo anteriormente expuesto, el punto de iniciación juega un papel muy importante en la regulación de la expresión génica y explica el modo de síntesis diferencial de ARNr y ARNm¹². En el caso de la cadena ligera, la transcripción comienza en el sitio L, cercano al extremo 5' del ARN 18 y da lugar al ARN iniciador de la replicación del ADN, a 8 ARNt, y a un ARNm. Para llevar a cabo este proceso de transcripción se necesita una ARN polimerasa específica (h-mtRPOL)^{25,26}, tres factores de transcripción implicados en la iniciación (mtTFA y mtTFB1 y mtTFB2)²⁷⁻²⁹, y uno de terminación (mTERF)^{23,24,30}, todos ellos codificados en el ADNn. Muy posiblemente, la fosforilación o desfosforilación del factor de terminación puede ser una indicación de parada o continuación de la transcripción al final de la zona de los ARNr³¹.

Como ya se ha indicado, el ADNmt codifica 13 proteínas cuya síntesis se verifica en ribosomas específicos de la mitocondria, cuyos componentes están codificados tanto en el ADNmt (ARNr 12S y 16S), como en el genoma nuclear (~78 proteínas ribosómicas)³². Para la síntesis de estas proteínas, la mitocondria utiliza un código genético que difiere en algún detalle del código genético universal. Así, el codón UGA codifica triptófano en vez de ser un codón de terminación, los codones AUA y AUU se utilizan también como codones de iniciación, y AGA y AGG son codones de terminación en lugar de codificar para arginina. Asimismo, en el ADNmt están codificados solamente 22 ARNt, sin embargo, parece que son suficientes para leer los codones de los ARNm mitocondriales utilizando para ello un sistema de apareamiento codón-anticodón más sencillo que

el del código genético universal. Todos los polipéptidos codificados y sintetizados en la mitocondria interaccionan con los componentes del sistema OXPHOS que están codificados en el ADNn, sintetizados en el citosol y que se importan a la mitocondria. Así, la biogénesis del sistema OXPHOS depende de la expresión coordinada de los genomas mitocondrial y nuclear.

Características de la genética mitocondrial

La localización del ADNmt en un orgánulo citoplasmático implica que la herencia de este genoma difiera de la del ADNn. Así, el núcleo y el ADN celular se duplican originando una copia idéntica antes de cada división celular de forma que las células hijas reciban una misma dotación genética. Sin embargo, esto no ocurre exactamente así con la mitocondria y su ADN; además, la organización genética tan compacta, sin nucleótidos intermedios ni intrones, el alto número de copias de ADNmt que contiene cada célula, y su alta vulnerabilidad, proporcionan unos caracteres genéticos que los diferencian claramente de los del ADN nuclear, como se indica a continuación.

1.- *Modo de herencia:* El ADNmt se hereda exclusivamente por vía materna. La madre trasmite el genoma mitocondrial a todos sus hijos, hombres o mujeres, pero sólo éstas lo transmiten de nuevo a la siguiente generación. Esto se debe al elevado número de copias de ADNmt que contienen los óvulos y a que las mitocondrias del espermatozoide se eliminan por un proceso activo en los primeros estadios de división celular³³.

2.- *Poliplasmia:* El número de moléculas de ADNmt varía mucho de unos tejidos a otros. Así, podemos encontrar desde un número muy bajo en las plaquetas, hasta unas 100.000 copias en el oocito. En cualquier caso, la mayor parte de los tejidos contienen entre 1.000 y 10.000 copias por célula, y cada mitocondria entre 2 y 10 moléculas de ADN, organizadas en nucleoides. En un principio todas las moléculas de ADNmt de un individuo son iguales (homoplasmia). Sin embargo, la aparición de una mutación puede llevar a la existencia de dos poblaciones de ADNmt, normal y mutada (heteroplasmia).

3.- *Segregación mitótica:* Cuando existe una heteroplasmia, las moléculas de ADNmt segregarán al azar entre las células hijas durante la división celular pudiendo dar lugar a tres posibles genotipos: homoplásmicos normal y mutante y heteroplásmico, con porcentajes variables de ADNmt mutado. En consecuencia, el fenotipo de una célula con heteroplasmia dependerá del porcentaje y naturaleza del ADN mutado que contenga. Como estas células son el origen de los tejidos y órganos desarrollados, una de las caractéristi-

cas de las enfermedades mitocondriales es que suelen ser multisistémicas.

4.- *Expresión umbral:* Mientras un tejido tenga un porcentaje de copias de ADNmt normal, éste podrá funcionar perfectamente al producir la cantidad necesaria de ATP para su funcionamiento. Sin embargo, cuando los niveles de ADNmt mutado sobrepasen un nivel determinado, diferente para cada tejido, la producción de ATP estará por debajo de los mínimos necesarios, la producción de ATP se verá afectada, y, por debajo de un nivel umbral, podrán aparecer las manifestaciones de la enfermedad.

No todos los tejidos tienen las mismas necesidades energéticas, por lo que no todos se afectarán al pasar los niveles umbrales de producción de ATP. Los que se ven afectados preferentemente son el sistema nervioso y el muscular, aunque se puede afirmar que cualquier tejido puede verse afectado. Además, pueden tener niveles de heteroplasmia distintos, a menudo mayores en tejidos postmitóticos como el cerebro o el músculo (ambos de difícil acceso), y menores en tejidos mitóticos, como la sangre, que no son fiables para el diagnóstico de muchas patologías mitocondriales.

5.- *Alta tasa de mutación:* El ADNmt es muy vulnerable, presentando una tasa de mutación espontánea que es unas 10-20 veces superior a la del ADN nuclear. Una de las posibles explicaciones a este hecho es la acumulación de radicales libres de oxígeno, que se producen constantemente en la mitocondria, y que dañan a un ADN con información genética muy compacta, que no está protegido por histonas, y con mecanismos de reparación menos eficaces. Por tanto, en cualquier individuo se podría estar produciendo continuamente a lo largo de la vida, una pequeña heterogeneidad en el ADNmt como consecuencia de las mutaciones que se están originando en sus células somáticas. Este daño mitocondrial pudiera ser la causa de la disminución en la capacidad respiratoria de los tejidos que tiene lugar en el envejecimiento. En el año 1999, el grupo de Attardi encontró evidencias que apoyan esta teoría al demostrar que las mitocondrias acumulan determinadas mutaciones con la edad³⁴.

Diagnóstico de las enfermedades del ADNmt

Como se ha mencionado anteriormente, el ADNmt codifica solamente proteínas que forman parte exclusiva del sistema OXPHOS, por tanto, las enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el ADNmt constituyen un grupo de patologías que tienen como característica común el estar producidas por una deficiencia en la síntesis de ATP. De este modo, dentro de las enfermedades debidas a de-

fectos en el metabolismo mitocondrial, son enfermedades originadas concretamente por defectos que afectan a los componentes de los complejos multienzimáticos I, III, IV y/o V. Desde 1998, cuando las primeras mutaciones en el ADNmt se asociaron a enfermedades humanas, el número de mutaciones y el espectro de enfermedades asociadas ha crecido de modo espectacular. Conviene volver a recordar que el sistema OXPHOS está compuesto también por otras muchas proteínas que están codificadas en el genoma nuclear y que, después de ser sintetizadas por los ribosomas citoplásmicos y de importarse al interior de la mitocondria, se ensamblan con las proteínas codificadas y sintetizadas en el interior del orgánulo. Aunque fundamentalmente, nos centraremos en el diagnóstico y enfermedades causadas por daños en el ADNmt, muchas de las aseveraciones que se hagan servirán también para las patologías originadas por daños en el ADNn codificante de proteínas mitocondriales.

Como se ha podido deducir de lo anteriormente dicho, las manifestaciones clínicas de las enfermedades del sistema OXPHOS varían mucho y pueden afectar a una gran diversidad de órganos y tejidos, ya que la síntesis de ATP se produce en todos ellos y a cualquier edad. De este modo se puede encontrar un amplio espectro de síntomas clínicos, con una gran variedad de presentaciones clínicas diferentes. Esto hace que sea muy complicado poder hacer una clasificación muy clara de las mismas, si bien, algunas de ellas presentan una serie de aspectos clínicos, morfológicos, bioquímicos y genéticos muy determinados que permite encuadrarlas en síndromes bien definidos. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, principalmente en la infancia, los síntomas son muy poco informativos por no haberse desarrollado completamente, y solamente la presencia de alguna alteración neurológica, acompañada en ocasiones de aumento de ácido láctico y de otros síntomas secundarios que afectan a diversos órganos, nos orientan sobre la naturaleza mitocondrial de estas enfermedades. Su principal característica es el incremento progresivo de tejidos afectados durante el curso de la enfermedad, estando el sistema nervioso central casi siempre involucrado en los estadios avanzados. La confirmación de una enfermedad mitocondrial exige, además de la presencia de los síntomas clínicos característicos, un estudio muy profundo que implica necesariamente a expertos de muy diversas áreas.

1.- Manifestaciones clínicas

Como ya se ha mencionado, las enfermedades del ADNmt son multisistémicas, pudiendo afectar prácticamente a ca-

si cualquier órgano y tejido, pero fundamentalmente a aquellos que más dependen de la energía mitocondrial (como los sistemas nervioso y muscular), dando lugar a síndromes muy heterogéneos. Se podría generalizar diciendo que pueden originar cualquier síntoma, en cualquier órgano o tejido y a cualquier edad (Tabla 1). Sin embargo, también se encuentran fenotipos en los que sólo un tejido está afectado, como ocurre en LHON (Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber) y en la sordera mitocondrial (células cocleares). La posibilidad de encontrarnos frente a una enfermedad mitocondrial se debe considerar cuando un paciente presenta una asociación de síntomas bastante inexplicable, con un curso de la enfermedad rápido y progresivo, e implicando órganos no relacionados. Las manifestaciones clínicas más comunes se resumen en la Tabla 1. En algunos casos es posible asignar una serie de síntomas a síndromes concretos pero, en general, es muy complicado delimitarlos con precisión, porque el solapamiento de síntomas es muy frecuente y el curso y gravedad de los mismos varía en los diferentes individuos. Una buena lista de perfiles clínicos desde neonatos hasta adultos, puede encontrarse en magníficas revisiones de DiMauro y Munnich^{35,36}.

2.- Análisis de laboratorio

La manifestación bioquímica más común de las enfermedades mitocondriales, aunque no general ni específica, es la aparición de acidemia láctica. Esta, junto a piruvato y su relación molar, se deben de determinar en plasma y a ser posible en líquido cerebro-espinal. La elevación de lactato puede o no ir acompañada de otras alteraciones bioquímicas como hiperamonemia, elevación de la concentración plasmática de algunos aminoácidos (alanina, prolina), elevación de los cuerpos cetónicos, ácidos orgánicos (metabolitos del ciclo de Krebs, 3-metil-glutaconato), cetoácidos, ácidos grasos libres, con disminución de la carnitina total y libre, folato, coenzima Q10, etc., También es muy importante realizar estudios nutricionales y pruebas hematológicas. Es muy importante evaluar todos los datos bioquímicos en conjunto, ya que la elevación del lactato en sangre es muy frecuente en pediatría por causas diferentes a una alteración mitocondrial, o bien secundaria a ciertos fármacos. Por ello, el estudio del resto de metabolitos reafirma la posible existencia de una acidemia láctica primaria, aumentando la especificidad de las pruebas bioquímicas. Por otro lado, algunos pacientes con enfermedad mitocondrial cursan con lactatos en sangre normales, pero pueden presentar alguno de los otros metabolitos alterados, lo que aumenta la sensibilidad de estas pruebas. En la orina también se deben realizar análisis bioquímicos automatizados, ami-

TABLA 1

**ALGUNOS CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO
DE ENFERMEDADES CAUSADAS POR MUTACIONES
EN EL ADNmt**

ÓRGANO/TEJIDO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS/ CARACTERES
Sistema Nervioso	Encefalopatía Accidentes cerebro vasculares Epilepsia Ataxia cerebelar Convulsiones Mioclonías Retraso mental y/o psicomotor Migraña Ceguera cortical Neuropatía periférica
Músculo	Miopatía progresiva Intolerancia al ejercicio Debilidad Oftalmoplegia Ptosis Mioglobinuria
Sangre	Anemia sideroblástica
Ojo	Atrofia óptica Retinitis pigmentaria Cataratas
Oído	Sordera
Corazón	Cardiomiopatía Defectos en conducción cardiaca
Sistema endocrino	Diabetes mellitus Diabetes insipidus Hipoparatiroidismo Hipotiroidismo Baja estatura
Intestino	Pseudo obstrucción intestinal Vómitos
Páncreas	Disfunción pancreática exocrina
Hígado	Fallo hepático
Riñón	Síndrome de Fanconi Fallo renal
Morfología muscular	Fibras rojo-rasgadas en biopsias musculares Inclusiones paracristalinas en mitocondria
Histoquímica	Fibras COX negativas
Bioquímica	Disminución de actividad de complejos respiratorios y/o de enzimas respiratorias en biopsias musculares, fibroblastos, etc. Defecto de ensamblaje de los complejos del sistema OXPHOS. Disminución de niveles de ATP
Laboratorio	Acidosis láctica en sangre y/o líquido cerebroespinal Hipoglucemia
Genética	Herencia materna o esporádico
Modelos celulares (cibridos)	Defectos bioquímicos producidos por la mutación en el ADNmt

noácidos y ácidos orgánicos. Para casos de deficiencia de coenzima Q10, es muy importante su determinación en biopsias musculares y en fibroblastos.

Es igualmente posible que estas anomalías bioquímicas no se presenten en el paciente no descompensado si se halla en condiciones basales, por lo que la selección de pacientes con sospecha clínica de enfermedad mitocondrial requiere, a veces, la realización de pruebas dinámicas que pongan de manifiesto la alteración del metabolismo energético. Dichas pruebas deben de estar estandarizadas y se deben seguir exactamente los protocolos para su realización, de forma que la interpretación de los resultados sea correcta³⁷. La recogida de muestras biológicas en descompensación es fundamental, ya que puede evitar la realización de pruebas dinámicas, las cuales no están exentas de riesgo, son difíciles de realizar correctamente y son costosas.

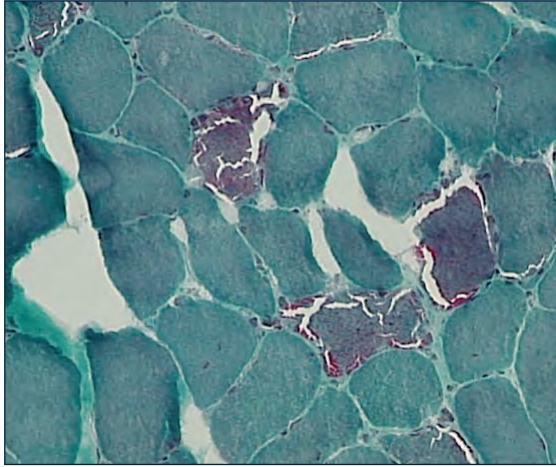
Dependiendo de las señales de enfermedad que se vayan encontrando, se tiene que considerar la realización de estudios oftalmológicos, de neuroimagen, pruebas neurofisiológicas, audiometría, endoscopia, ensayos de función renal, agudeza visual, electrocardiogramas, ecocardiogramas, y espectroscopia de resonancia magnética para determinar el metabolismo energético de cerebro y músculo *in vivo*, etc.

3.- Estudios morfológicos e histoquímicos

Lógicamente, el tejido más afectado es el ideal para realizar cualquier estudio histoquímico, bioquímico y genético, ya que el porcentaje de heteroplasmia suele ser más elevado y poseen signos más claros que indican el padecimiento de enfermedad mitocondrial. Aunque el músculo es uno de los tejidos más frecuentemente afectados en la patología mitocondrial, en el diagnóstico genético pueden usarse biopsias de otros tejidos, como sangre, raíces de pelos, semen, células de la mucosa bucal y las células epiteliales presentes en la orina, en orden decreciente de invasividad.

El estudio histoquímico de biopsias musculares es de gran importancia para la detección de alteraciones mitocondriales. Una de las características morfológicas más típicas de las enfermedades mitocondriales es la presencia de fibras rojo-rasgadas (RRF), en biopsias musculares teñidas con tricromo de Gomori modificado, o con la reacción para succinato deshidrogenasa (SDH). La forma tan característica que tienen se deben a una acumulación de mitocondrias anómalas en la zona subsarcolémica y entre fibras musculares (Figura 2), que posiblemente se origina para intentar compensar el déficit energético.

FIGURA 2. Ejemplo de fibras rojo-rasgada obtenida mediante la tinción tricromo de Gomori modificada, a partir de una biopsia muscular de un caso de síndrome de Kearns-Sayre.



También es muy frecuente realizar análisis de marcadores histoquímicos para enzimas oxidativas, en particular se trata de detectar la presencia de fibras no reactivas a la tinción histoquímica de la citocromo c oxidasa (COX negativas) que indica la gravedad de la deficiencia enzimática. Los resultados, a veces, son contradictorios. Aunque un modelo con mayoría de fibras rojo-rasgadas deficientes en COX es altamente sugerente de enfermedad por mutación heteroplásmica en el ADNmt, se encuentran muchos pacientes con biopsias musculares normales o fibras musculares con proliferación mitocondrial pero actividad COX normal.

La microscopía electrónica puede revelar la presencia de inclusiones paracristalinas o de mitocondrias con forma y tamaño alterados, aunque no es de mucho valor en el diagnóstico mitocondrial³⁸.

4.- Estudios bioquímicos

Una de las pruebas más concluyentes de padecimiento de una enfermedad del sistema OXPHOS se obtiene mediante la determinación de la actividad enzimática de los complejos respiratorios mitocondriales. Estas pueden realizarse midiendo el consumo de oxígeno, mediante estudios polarográficos, o por análisis espectrofotométricos que miden las actividades de los enzimas respiratorios por separado.

En el primer caso, el consumo de oxígeno se debe de determinar en fracciones enriquecidas en mitocondrias, obtenidas de biopsias musculares, utilizando un electrodo de oxígeno (electrodo de Clark). Estos estudios pueden realizarse también en linfocitos, o en células en cultivo (fibroblastos) permeabilizadas. El principal problema que presentan, es que estas pruebas se deben de realizar en material fresco, recién recogido, sin haber pasado un periodo de congelación y con controles recogidos en las mismas condiciones.

Los análisis espectrofotométricos, más habituales y fáciles de realizar, se realizan en homogenizados de tejidos. Por consiguiente, requiere menor cantidad de material de partida y puede haberse mantenido congelado hasta su estudio. Los pacientes con mutaciones en el ADNmt muestran un rango muy variable de actividades enzimáticas como normales, defectos aislados en un complejo, o defectos múltiples. Los últimos, dan una orientación casi definitiva sobre el siguiente paso del diagnóstico mitocondrial, el estudio genético. En el caso de afectación de un único complejo respiratorio se entiende que hay un defecto en alguna de las subunidades proteicas de dicho complejo. Si son varios los complejos respiratorios que presentan una deficiencia en actividad enzimática, es muy probable que nos encontremos con defectos en genes codificantes de ARNt, ARNr, deleciones o depleción del ADNmt. Sin embargo, se han descrito casos con mutaciones en genes ARNt en los que sólo un complejo respiratorio está afectado³⁹ o, por el contrario, una mutación en un gen codificante de proteínas puede afectar a la actividad de más de un complejo⁴⁰. En general, el tejido que debe ser analizado es aquel en el que se expresa la enfermedad y, si no es posible, al menos se deben realizar biopsias de piel para estudios en células en cultivo.

5.- Estudios de ensamblaje de complejos OXPHOS

Desde hace unos años, se viene aplicando una técnica que permite analizar los complejos OXPHOS sin disociarlos en sus constituyentes polipeptídicos (*blue native polyacrylamide gel electrophoresis*)⁴¹. Además, estos complejos permanecen en su forma activa en el gel. Esta técnica ha sido aprovechada para cuantificar los niveles de los complejos OXPHOS perfectamente ensamblados en relación con diversas mutaciones que provocan enfermedades mitocondriales⁴². Aunque esta técnica no se puede aplicar directamente para diagnóstico, sí que merece la pena citarla porque puede aportar indicios claros del tipo de daño que padecen los complejos, fundamentalmente para el ensamblaje de las muchas subunidades proteicas que los componen.

6.- Caracteres genéticos y análisis genético-moleculares.

Las enfermedades del ADNmt suelen presentar una herencia materna. Sin embargo, pueden aparecer de forma esporádica, somáticas, etc. Además, y como ya se ha mencionado, las enfermedades del sistema OXPHOS, pueden presentarse tanto con un tipo de herencia mendeliana como materna, debido al doble origen genético de este sistema. Sin duda, y como en todas las enfermedades genéticas, el estudio familiar puede orientarnos, ya que las enfermedades debidas a defectos en el ADNmt, objeto de esta revisión, presentan fundamentalmente una herencia materna cuando están producidas por mutaciones puntuales. Por tanto, la historia familiar y el análisis del pedigrí puede ser fundamental para un diagnóstico de estas patologías. El médico, ante un posible caso de enfermedad del ADNmt, debe preguntar si hay miembros en la familia que presenten síntomas, aunque sean secundarios, característicos de estas enfermedades. En el caso de que la mutación esté presente en otros miembros de la familia, pero en un porcentaje muy bajo, puede hacer que no expresen toda la sintomatología y que sólo, al aumentar el porcentaje de la mutación en generaciones posteriores, aparezca el síndrome completo. Este seguimiento, como se puede deducir, es muy importante en niños con sospecha de enfermedad mitocondrial.

En el caso de deleciones, duplicaciones y deplecciones, a pesar de que existe un daño sobre el ADNmt, la causa del mismo puede deberse a defectos en proteínas codificadas en el ADNn implicadas en el mantenimiento del sistema genético mitocondrial. En estos casos, al igual que con las proteínas del sistema OXPHOS que están codificadas en el ADNn y las que participan en su ensamblaje, pueden presentar un modo de herencia: autosómico recesivo, autosómico dominante o incluso ligada a sexo. No se debe de olvidar, en cualquier caso, que también se han descrito deleciones con herencia materna.

La heterogeneidad de manifestaciones clínicas, morfológicas y bioquímicas de estas enfermedades hace necesario un análisis genético-molecular para la confirmación y mejor clasificación de los síndromes. Para ello, es muy importante que los resultados de las investigaciones previas guíen los estudios genéticos que se deben de realizar.

Las enfermedades del genoma mitocondrial pueden deberse a tres tipos de daño en el ADNmt: 1) Mutaciones puntuales en genes de ARNt, de ARNr y codificantes de proteínas; 2) deleciones; y 3) depleción o disminución del número de copias del ADNmt. En el primer caso, la determinación de mutaciones asociadas a síndromes clínicos bien definidos o a otros más difusos, como sucede principalmente en

la edad pediátrica, se puede realizar de una manera sencilla utilizando ADN extraído de células sanguíneas. No obstante, el tejido de elección debe de ser siempre el más afectado ya que pueden darse mutaciones somáticas. Sin embargo, recientemente se están utilizando otros tejidos accesibles de forma poco invasiva (células epiteliales obtenidas de la orina, de la saliva, mucosa bucal, raíz de pelo fundamentalmente de cejas, etc.), que presentan la mutación en porcentajes incluso superiores a la sangre, y que están dando muy buenos resultados. Todo esto ha supuesto un gran avance dada la dificultad de realización de biopsias, la negativa de muchos padres a que se lleven a cabo en los niños pequeños, y, sobre todo, para estudios familiares.

Hasta ahora se han descrito más de 150 mutaciones puntuales pero sólo un número pequeño de ellas (Tabla 2) se encuentran con frecuencia en las distintas patologías. El resto solamente se han descrito en algunos casos y, la mayoría, una sola vez. ¿Que mutaciones hay que estudiar fundamentalmente? Si los pacientes han sido evaluados con precisión, el análisis puede restringirse a unas pocas mutaciones que representan la mayor parte de los casos. Solamente, ante la presencia de defectos concretos en la actividad de la cadena respiratoria, se debe de iniciar un estudio de otras mutaciones. Hoy en día, con el avance de las técnicas y dado el tamaño del ADNmt, es factible su secuenciación completa y el descubrimiento de nuevas mutaciones.

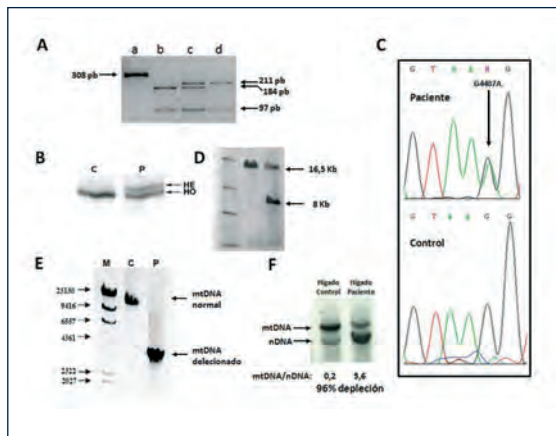
El método más común para la determinación de las mutaciones puntuales es el de amplificación del DNA por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y posterior digestión con enzimas de restricción para determinar los polimorfismos en la longitud de los fragmentos producidos por estos enzimas (RFLP). La tinción con bromuro de etidio o la autorradiografía, en el caso de haberse marcado el ADN, indicará la presencia de la mutación y el porcentaje de heteroplasmia (Figura 3A). Este es el caso de mutaciones patogénicas que producen los síndromes de LHON, NARP (Neuropatía, Ataxia, Retinitis Pigmentosa), Leigh, MELAS (Miopatía Mitocondrial, Encefalopatía y Acidosis Láctica), MERRF (Epilepsia Mioclónica con Fibras Rojo- Rasgadas), y alguna otra. En el caso de fenotipos no muy claros y que nunca se han asociado a una mutación en concreto, es muy conveniente analizar genes completos. Esto se puede realizar mediante técnicas de cribaje como CSGE (Figura 3B), etc., que permiten una exploración rápida y simultánea de varios genes, o por secuenciación directa como se ha indicado anteriormente (Figura 3C). En cualquier caso, y como ya se ha comentado, se debe utilizar el tejido más afectado ya que no se puede descartar la existencia de mutaciones somáticas.

En el caso de patologías producidas por deleciones del ADNmt, es fundamental que el estudio de las mismas se realice en el tejido más afectado, en la mayor parte de los

casos se utilizan biopsias musculares. Raramente se encuentran deleciones en células sanguíneas, pero este hecho no excluye su presencia en otros tejidos. Según la experiencia de nuestro laboratorio, en un mismo tipo de síndrome, hemos encontrado deleciones sólo en músculo, en músculo y sangre pero en muy baja proporción, y en ambos tejidos en proporción equivalente y alta.

El método mejor y más fiable para detectar deleciones en el ADNmt es el de la hibridación Southern (ver Cuadro 1).

FIGURA 3. Análisis genético-molecular de la presencia de mutaciones puntuales, deleciones y depleciones en el DNA mitocondrial.



Panel A.- Detección de la mutación puntual T9176C causante del síndrome de Leigh. Electroforesis en geles de agarosa mostrando: a) fragmento de ADNmt amplificado de 308 pb. Al digerir el amplificado con el enzima de restricción Scr FI produce fragmentos de restricción de b) 184, 97 y 27 pb en presencia de la mutación (homoplasmia para el DNA mutado) (el más pequeño no se ve por salir del gel); c) de 211, 184, 97 y 27 pb (heteroplasmia, coexistencia de moléculas normales y mutadas); d) de 211 y 97 pb (homoplásmico normal). Panel B.- Análisis por la técnica de CSGE (*conformation sensitive gel electrophoresis*) de la presencia de mutaciones. La doble banda (heteroduplexes) indica la existencia de una mutación en el fragmento analizado. (C, control; P, paciente; HE, heteroduplexes; HO, homoduplexes). Panel C.- Electroferograma obtenido por secuenciación automática del fragmento del panel B que contiene una mutación. El doble pico del panel superior (paciente) indica la presencia de la mutación G4407A en heteroplasmia. Panel D.- Detección de deleciones por la técnica de hibridación Southern. El DNA total, digerido por el enzima de restricción Pvu II, se sometió a electroforesis, se transfirió a una membrana de nylon y se hibridó con una sonda de ADNmt. Las bandas de 16,5 kb y de 8 kb representan una molécula de ADNmt normal y delecionada en 8,5 Kpb, respectivamente. Panel E.- Detección de deleciones por la técnica de PCR largo. M, marcador de pesos moleculares; C, control (mostrando una banda de ADNmt normal); P, paciente (con una banda de ADNmt delecionado) Panel F.- Análisis de depleción de ADNmt por la técnica de hibridación Southern. La técnica se realiza igual que en el panel E pero hibridando simultáneamente con dos sondas, una de ADNmt y otra específica del gen nuclear del rARN 18S. Las dos sondas hibridan con dos bandas distintas señaladas como ADNmt y ADNn, respectivamente. El porcentaje de depleción se determina calculando la relación ADNmt/ADNn en control y paciente.

El análisis genético-molecular del ADNmt debería llevarse a cabo después de que los ensayos clínicos, morfológicos, bioquímicos, etc., indiquen la presencia de una enfermedad mitocondrial. Sin embargo, hoy en día, dada la rapidez con que se pueden realizar los análisis moleculares, es bastante frecuente que éstos se hagan después de que una exploración clínica indique indicios de una enfermedad mitocondrial, y antes de que se hayan podido estudiar otros parámetros, sobre todo en la infancia. Esta práctica, aunque muy común, sobre todo cuando se piensa en la presencia de mutaciones comunes, lleva a numerosos resultados negativos y a posteriores reorientaciones en la búsqueda de mutaciones a medida que la sintomatología se va haciendo más determinada.

Se podría concluir que la complejidad del diagnóstico diferencial de estas enfermedades se debe esencialmente a que ni la presentación clínica, ni las alteraciones bioquímicas detectadas por el análisis de metabolitos en fluidos biológicos, son orientativas del origen del defecto metabólico, dada la gran heterogeneidad y superposición de ambas. La existencia de deficiencias enzimáticas parciales y/o múltiples contribuye a dificultar el diagnóstico y la especificidad tisular de la expresión bioquímica añade un problema más, ya que los resultados normales en un tejido no implican la normalidad en otros. Esto hace que el diagnóstico bioquímico y la localización del defecto genético sólo se consiga en muchos casos tras una larga serie de estudios bioquímicos y moleculares en diferentes tejidos, especialmente los más afectados clínicamente. En cualquier caso, el correcto diagnóstico de las enfermedades mitocondriales requiere la utilización de servicios hospitalarios muy diversos y de personas altamente especializadas.

Cuadro 1

Método de hibridación Southern para la detección de deleciones y depleciones:

El ADN total se digiere con un enzima de restricción (Pvu II o Bam HI) que corta el ADNmt en un único punto linealizando-lo. A continuación separan los fragmentos obtenidos por electroforesis en geles de agarosa y se transfieren a una membrana de nylon o nitrocelulosa. La detección del ADNmt se realiza mediante hibridación con una sonda de ADNmt marcada con radiactividad o con moléculas no radiactivas (digoxigenina) y finalmente se visualiza por impresión fotográfica directa o previa inmunodetección de las moléculas. La imagen obtenida mostrará una banda de tamaño igual al del ADN normal (16.569 pares de bases) y, en el caso de presencia de deleciones, otras bandas de menor tamaño (Figura 3D). La densitometría del autorradiograma permite determinar el nivel de heteroplasmia. Las deleciones siempre se encuentran en forma heteroplásmica ya que su presencia implica la eliminación de genes completos del ADNmt que hacen inviable al individuo. El problema fundamental de esta técnica es que requiere cantidades elevadas de ADN que no siempre son

TABLA 2

FENOTIPOS MITOCONDRIALES MAS FRECUENTES Y MUTACIONES EN EL ADNmt ASOCIADAS A LAS MISMAS

ENFERMEDAD (SÍNDROME). CARACTERES CLÍNICOS	MUTACIÓN	GEN
LHON - Neuropatía óptica hereditaria de Leber. Pérdida de visión aguda o subaguda por atrofia óptica severa bilateral. - Neuropatía retinobulbar. - Fondo de ojo con edema del disco óptico y tortuosidad de los vasos retinianos. Además, pueden presentarse: síndrome piramidal y/o cerebeloso, neuropatía periférica, alteración de la conducción cardíaca.	G3460A	ND1 ^{43, 44}
	G11778A	ND4 ¹
	T14484C	ND6 ⁴⁵
NARP - Neuropatía, ataxia y retinopatía pigmentaria. Más combinación variable de: Retraso desarrollo psicomotor, demencia, epilepsia, debilidad muscular proximal, retraso mental.	T8993G	ATP6 ⁴⁶
	T8993C	ATP6 ⁴⁷
Leigh (MILS) - Enfermedad neurodegenerativa muy severa, que aparece en el primer año de vida, debida a un fallo grave en la producción de energía en el cerebro en desarrollo. Caracterizada por: brotes con regresión de adquisiciones psicomotoras, alteraciones respiratorias (hiperpneas, apneas) y de tronco cerebral; TAC/RMN cerebral con alteraciones simétricas de los núcleos de la base, tálamo, tronco cerebral y astas posteriores de la médula espinal. Además, puede presentar: vómitos y rechazo alimentos, parálisis oculomotoras, nistagmus, atrofia óptica, alteraciones de la deglución y/o movimientos involuntarios y/o síndrome extrapiramidal, parálisis facial, síndrome piramidal a veces con ROT's abolidos, hiperproteinorraquia con disminución de velocidad de conducción nerviosa, leucodistrofia, lesiones espongioformas con desmielinización, proliferación vascular y astrocitosis.	T8993G	ATP6 ^{48, 49}
	T8993C	ATP6 ⁴⁷
	T9176C	ATP6 ⁵⁰
	T9176G	ATP6 ⁵¹
MELAS - Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios "stroke-like". Pueden coexistir con FRR. Además, dos de los siguientes: crisis epilépticas focales o generalizadas, demencia, cefaleas tipo migrañas, vómitos. De forma variable aparece: sordera neurosensorial, baja estatura, proteínas aumentadas en LCR, calcificaciones de los ganglios basales, polineuropatía, demencia.	A3243G	ARN ^{tLeu(UUR)} 52
	Hot spot	ARN ^{tLeu(UUR)} 5
MERRF - Epilepsia mioclónica y miopatía con FRR. Además, puede ir acompañada de demencia, sordera neurosensorial, neuropatía sensitiva, atrofia óptica, baja estatura, lipomas múltiples en cuello y tronco, y proteínas aumentadas en LCR.	A8344G	ARN ^{tLys} 53
	G8363A	ARN ^{tLys} 54
	Hot spot	ARN ^{tLys} 5
	A3243G	ARN ^{tLeu(UUR)} 55
Diabetes y Sordera	A1555G	ARN ^r 12S ⁵⁶
Sordera inducida por aminoglucósidos	C1494T	ARN ^r 12S
Sordera neurosensorial	Hot spot	ARN ^{tSer(UCN)} 57
Lipomatosis múltiple simétrica	Hot spot	ARN ^{tLys} 58
Intolerancia al ejercicio - Intolerancia progresiva al ejercicio, debilidad de miembros proximales, a veces acompañados de ataques de mioglobinuria. Presencia de FRR. Suelen ser casos esporádicos, sin historia familiar y las mutaciones sólo afectan al músculo. Estas mutaciones parece, por tanto, que son somáticas.	G12334A	ARN ^{tLeu(CUN)} 59
	Hot spot	Citocromo b ⁶⁰
Necrosis Bilateral del estriado	T14487C	ND6 ⁶¹
Distonía	G14459A	ND6 ⁶²
Pearson - Anemia macrocítica refractaria asociada o no a neutropenia y trombocitopenia (vacuolización de precursores eritroides y mieloides, hemosiderosis y sideroblastos en anillo en médula). Disfunción pancreática exocrina, acidosis láctica, talla baja, mayor o menor grado de hidrops fetalís.	Delección única	Falta de varios genes ⁶³
CPEO - Oftalmoplegia externa crónica progresiva: oftalmoplegia, ptosis bilateral de los párpados y miopatía. Además, suele ir acompañada de intolerancia al ejercicio y debilidad de las extremidades. FRR en biopsias musculares COX negativas. Benigna.	Delección única	Falta de varios genes ^{64, 65}
	Delecciones múltiples	Falta de varios genes ⁶⁶⁻⁶⁹
	A3243G	ARN ^{tLeu(UUR)} 70
Kearns-Sayre - Inicio antes de los 20 años. Caracterizada por CPEO, retinitis pigmentaria atípica y bloqueo de la conducción cardíaca. Suele ir acompañado de síndrome cerebeloso, ataxia, miopatía mitocondrial, niveles de proteína LCR (> 100mg/L), sordera, demencia, fallos endocrinos y renales. La biopsia muscular muestra FRR COX negativas.	Delección única	Falta de varios genes ^{4, 71, 72}
MNGIE - Encefalomiopatía mitocondrial neurogastroin-testinal. Diarreas intermitentes, miopatía mitocondrial, neuropatía periférica, encefalopatía.	Delecciones múltiples	Falta de varios genes ⁷³⁻⁷⁶
DIDMOAD (si es de inicio precoz, S. de Wolfram)- Diabetes Mellitus, diabetes insípida, atrofia óptica, sordera neurosensorial.	Delecciones múltiples	Falta de varios genes ⁷⁷⁻⁷⁹
Toni-Debré-Fanconi - Nefritis tubulo-intersticial que conduce a un fallo renal. Encefalomiopatía con leucodistrofia. Episodios de diarrea líquida, raquitismo, hiperpigmentación cutánea de áreas expuestas a luz.	Delección	Falta de varios genes ^{80, 81}
Depleción del ADNmt - Disminución considerable de los niveles de ADNmt. Espectro clínico muy variado. Se están identificando diversas formas: miopática, hepato-cerebral, etc.	Depleción de ADNmt	Genes nucleares implicados en metabolismo de nucleótidos ⁸²⁻⁸⁷
Alpers - Polidistrofia rápidamente progresiva con pérdida neuronal, astrocitosis y espongiosis. Regresión psicomotora y crisis mioclónicas. Microcefalia adquirida. Asimismo, puede estar asociado a: Insuficiencia hepatocelular, tubulopatía tipo Fanconi, Miopatía.	Depleción de ADNmt	DNA polimerasa gamma ^{88, 89}

Se puede encontrar una lista actualizada de mutaciones asociadas a distintos fenotipos en MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database, 2005 <http://www.mitomap.org>. Muchas mutaciones, no citadas en esta tabla, solamente han sido descritas una vez.

posible de obtener de las muestras de que se parte. Para superar este problema se utiliza con frecuencia la técnica de PCR largo. Esta técnica consiste en la amplificación del ADNmt completo, utilizando una ADN polimerasa especial que permite la amplificación de fragmentos grandes de ADN y utilizando cebadores situados en la misma región pero en dirección opuesta. El resultado es la síntesis de una o varias moléculas lineales según las deleciones que estén presentes (Figura 3 panel E). Este método es también muy útil para mapear la zona donde se encuentra la deleción y definir los límites de la misma. El análisis de depleción de ADNmt puede realizarse tanto por la técnica de hibridación Southern descrita anteriormente utilizando sondas específicas para ADNmt y para el ADNn, o, actualmente, por la técnica de PCR cuantitativo a tiempo real, un método mucho más rápido y que exige mucha menor cantidad de ADN. En el primer caso, la relación de las bandas de ADNmt con respecto a las de ARNr nuclear indicará la posible presencia de la depleción (Figura 3F). El estudio de depleción por PCR-cuantitativo en tiempo real se realiza con una sonda de ADNmt para una región conservada del genoma que nunca se ha encontrado delecionada, y otra sonda nuclear que normaliza el número de células presentes en la muestra. De esta forma se pueden relacionar copias mitocondriales/copias nucleares. Este tipo de análisis es muy delicado y los valores obtenidos dependen de muchos factores, como sexo, edad, tejido, etc. por lo que se debe de realizar siempre con controles de las mismas características que la muestra del paciente.

7.- Nuevas mutaciones puntuales en el ADNmt y criterios de patogenidad

Como ya se ha indicado, el número de mutaciones puntuales que se han descrito en el ADNmt asociadas a distintos fenotipos es muy grande y, la mayor parte sólo se han descrito una vez relacionadas con algún fenotipo muy concreto o común. Esto hace materialmente imposible estudiar cada una de las mutaciones de forma individual. Además, existe una alta probabilidad de que existan fenotipos en los que todavía no se ha logrado encontrar la mutación que los causa. Por todo ello, es bastante común que se proceda a una secuenciación directa del ADNmt; bien de genes concretos, si se conoce la deficiencia de un complejo determinado, o de la totalidad del ADN, ya que su pequeño tamaño permite hacerlo de forma relativamente rápida y los costes son asequibles. En cualquier caso, y como ya se ha dicho, no hay que olvidar que al tratarse del ADNmt, se debe secuenciar el ADN del tejido más afectado.

En todo caso, el descubrimiento de una nueva mutación en el ADNmt necesita cumplir una serie de criterios para que pueda ser considerada como patogénica, lo que no es una tarea fácil. Desde el principio se establecieron una serie de

criterios, inicialmente muy sencillos (no aparecer en individuos control, segregación con el fenotipo, etc.), que luego se han ido ampliando. En el Cuadro 2, se hace una descripción de los mismos, si bien hay que dejar muy claro que no siempre una mutación patológica llega a cumplir todos ellos y, sin embargo, no puede descartarse su patogenidad.

Enfermedades causadas por mutaciones en el ADNmt

Como ya se ha indicado anteriormente, las manifestaciones clínicas de estas enfermedades son muy variadas. En algunos casos pueden encuadrarse en síndromes bien definidos, otras veces presentan solapamiento de síntomas y, hay que estar preparados para encontrar fenotipos muy diversos que estén producidos por mutaciones en el ADNmt. El número de trastornos que podemos encontrarnos es muy grande, por eso, en esta revisión, mostraremos, de forma esquemática, sólo los más frecuentes indicando las mutaciones comúnmente asociadas a los mismos o genes "hot spot" donde se han encontrado, aunque sea con baja frecuencia, mutaciones relacionadas con dichas patologías (Tabla 2).

Además, en las enfermedades mitocondriales encontramos cosas muy curiosas, como que un mismo fenotipo puede estar causado por distintas mutaciones, o que una misma mutación puede originar distintos fenotipos. Así, la mutación A3243G en el gen ARN^{tLeu(UUR)}, se ha encontrado (Tabla 2) en MELAS, sordera y diabetes, diabetes aislada, neuropatía periférica, fallo cardíaco congestivo, estatura corta y ataques, esquizofrenia, enfermedad renal, lipomas y oftalmoplegia progresiva externa crónica (CPEO), poli-microgiria, dismotilidad gástrica, nefropatía progresiva y miopatía aislada. La mutación A3243G se encuentra habitualmente en forma heteroplásmica y es muy probable que el porcentaje de heteroplasmia y la segregación replicativa puedan ser la razón para la multitud de fenotipos en los que se ha observado. Lo mismo ocurre con la mutación T8993G, que en baja heteroplasmia (80-90%) se asocia a NARP mientras que a niveles superiores se encuentra relacionada con el síndrome de Leigh. Asimismo, también hay fenotipos concretos que están producidos por mutaciones localizadas en genes muy diferentes.

El espectro de fenotipos relacionados con mutaciones en el ADNmt es seguramente mucho mayor y aumentará en el futuro. Del mismo modo, se está estudiando el papel que puede jugar el daño en el ADNmt en enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer, e incluso en cáncer, entre otras patologías.

Cuadro 2**Criterios que deben cumplirse para que una mutación pueda considerarse patológica.**

1. La mutación debe de estar presente en pacientes y ausente en individuos control. Sin embargo, hay muchas mutaciones que claramente son patológicas pero que presentan una penetrancia incompleta, por lo que pueden encontrarse en miembros sanos del mismo pedigrí. Lo contrario también podría ser cierto, mutaciones que se han definido en estudios poblacionales podrían ser potencialmente patológicas.

2. La mutación debe de encontrarse en haplogrupos mitocondriales (variantes genéticas) diferentes, indicando, de esta forma, una asociación independiente con el fenotipo. Este criterio es imposible de cumplir para nuevas mutaciones.

Existencia de correlación entre el porcentaje de la mutación y el fenotipo. Como se ha indicado, el número de moléculas de ADNmt es muy elevado y la aparición de una mutación lleva a la existencia de dos poblaciones de ADNmt, normal y mutada (heteroplasmia), que segregarán al azar entre las células hijas durante la división celular (segregación mitótica). En consecuencia, el fenotipo de una célula heteroplásmica dependerá de la naturaleza de la mutación y del porcentaje de ADNmt mutado que tenga. Cuando el número de copias de ADN mutado sobrepasa un umbral, la función OXPHOS estará comprometida, disminuirá la síntesis de ATP y se desarrollará la enfermedad. Heteroplasmia no es necesariamente sinónimo de patogenicidad. Cualquier variante homoplásmica en el ADNmt ha atravesado un estado heteroplásmico antes de fijarse en la población como tal. Este criterio no es aplicable, lógicamente, a mutaciones homoplásmicas.

La mutación debe afectar a nucleótidos muy conservados evolutivamente. Cuanta mayor importancia funcional tenga una posición nucleotídica determinada, ésta tendrá una alta conservación evolutiva. Sin embargo, también nos podemos encontrar mutaciones patológicas que, aunque no estén muy conservadas evolutivamente, presenten mutaciones compensatorias.

3. La mutación debe afectar a dominios funcionales importantes. Este es un punto de mucha importancia, sin embargo, todavía no se conocen la estructura y función de algunas subunidades OXPHOS, ni los dominios funcionales en los ARNr o ARNt. Antes de calificar como patológica a una mutación determinada, es recomendable hacer una consideración muy rigurosa de todas las mutaciones que se encuentren en el ADNmt de un paciente. De alguna manera, estamos incidiendo en la importancia de la secuenciación completa del genoma mitocondrial. A veces, encontramos una mutación y, si más o menos cumple los criterios antes mencionados, la damos como patológica. Sin embargo, la posterior secuenciación de la molécula de ADNmt completa ha llevado al descubrimiento de otras mutaciones que pueden ser mejores candidatas. Además, aunque durante mucho tiempo se ha considerado que era imposible la coexistencia de más de una mutación patológica en el mismo ADNmt, ya se han descrito pacientes con dos mutaciones patológicas⁹⁰.

4. Es bastante habitual que se descarten como patológicas las mutaciones que se localizan en la región de control del ADNmt. En esta región se encuentran zonas del ADNmt que juegan un papel importantísimo en la regulación de la replicación y de la transcripción aunque su función sea prácticamente desconocida. Sin embargo, no deja de ser llamativo el hecho de que un genoma que presenta una gran economía de espacio (no tiene secuencias intrónicas, sin apenas nucleótidos no codificantes entre los genes, con genes solapantes, con codones de terminación no codificados en el ADNmt, con ARNr y ARNt más pequeños que los citosólicos o procarióticos), mantengan segmentos en la región de control sin función aparente. Asimismo, mutaciones sinónimas en los genes codificantes de proteínas, que no producen cambio de aminoácido, podrían alterar potenciales elementos de respuesta a las hormonas y afectar la regulación de la expresión del genoma. Finalmente, es muy posible que alguno de los nucleótidos no codificantes de las regiones codificantes puedan afectar el procesamiento de los ARNs policistrónicos que se originan a partir de las tres unidades de transcripción. Por todo ello, es muy aconsejable la secuenciación del genoma mitocondrial entero para una determinación exacta de la patogenicidad.

5. Cíbridos transmitocondriales: Con todos los inconvenientes descritos anteriormente, es fácil comprender que son necesarias pruebas funcionales directas para el establecimiento seguro del carácter patológico de una mutación. Sin embargo, esta demostración no es una tarea fácil, ya que los fondos genéticos mitocondriales o nucleares, así como el ambiente, pueden actuar como factores modificadores y la capacidad para detectar los efectos funcionalmente relevantes de las mutaciones pueden ser altamente dependientes del contexto del sistema experimental utilizado. Así, con el fin de poder establecer si una mutación en el ADNmt interfiere a nivel molecular con la fisiología celular, se han desarrollado modelos celulares formados por células carentes de ADNmt (células rho⁰), a las que se les han introducido mitocondrias de pacientes con mutaciones en el ADNmt^{91,92}. Estos cíbridos transmitocondriales resultantes de la fusión de las células rho⁰ con plaquetas del paciente, que carecen de ADN nuclear, contendrán mitocondrias con ADNmt mutado en un medio núcleo-citoplásmico "teóricamente" normal y permitirán caracterizar, tanto a nivel bioquímico como molecular, los mecanismos moleculares dañados que son responsables de la patogenicidad. Asimismo, y con el objetivo de tener modelos animales con enfermedades mitocondriales, se ha empezado a preparar ratones *knock-out* de genes nucleares que pueden afectar al mantenimiento del ADNmt. Por el momento existen muy pocos modelos animales con mutaciones en el ADNmt. Entre ellos, uno es un ratón con una mutación en el ARNr 16S⁹³, otro porta una delección en el ADNmt⁹⁴, y otro tiene una mutación en la subunidad I de la citocromo oxidasa^{95,96}. Una explicación bastante probable para esta escasez de modelos de ratón, es que las mutaciones del ADNmt más severas parece que se eliminan de la línea germinal femenina⁹⁷. En todo caso, se debe mencionar que, por el momento, no existe ningún modelo animal con mitocondrias que posean mutaciones humanas.

Influencia de haplogrupos mitocondriales y ambientales sobre la enfermedad

Como consecuencia de la actividad de la cadena respiratoria, la mitocondria es la principal fuente de producción de especies reactivas de oxígeno. Al estar el ADNmt localizado muy próximo a la membrana interna mitocondrial su tasa de mutación es mucho más elevada que la del ADN nuclear. Muchas de estas mutaciones serán causa de enfermedad como ya se ha mencionado y, algunas podrían ser tan dañinas que hacen inviables a los individuos que las poseen. Sin embargo, muchas mutaciones pueden ser más inocuas y fijarse en la población. Cada nueva mutación que se introduce producirá un genotipo mitocondrial o haplotipo ligeramente diferente del original, dando lugar a una nueva línea mitocondrial. El conjunto de haplotipos mitocondriales estrechamente relacionados se conoce como haplogrupo.

Las variantes genéticas que definen los haplogrupos afectan a todos los tipos de genes y podrían ser factores de susceptibilidad para el desarrollo de determinados fenotipos. Así, tras el descubrimiento de las mutaciones G11778A y T14484C, se hizo evidente que un porcentaje elevado de los pacientes con LHON pertenecía al haplogrupo mitocondrial J y se piensa que esta variante genética incrementa la penetrancia de estas dos mutaciones causantes de LHON⁹⁸. Así, variantes desacoplantes más mutaciones patológicas provocarían una menor capacidad productora de energía⁹⁹. Este mismo haplogrupo se ha encontrado sobre-representado en individuos centenarios¹⁰⁰, y subrepresentado entre pacientes con enfermedad de Parkinson¹⁰¹. Del mismo modo, el haplogrupo T predomina en pacientes con astenozoospermia moderada, mientras que el H es más frecuente en individuos con buena motilidad espermática¹⁰². En los últimos años ha habido una explosión de resultados ligando la variación en el ADNmt al cáncer¹⁰³, envejecimiento y enfermedades relacionadas con la edad^{104, 105}, etc. Sin embargo, no siempre se puede asociar un haplogrupo determinado a un fenotipo concreto¹⁰⁶.

La explicación del hecho de que un mismo haplogrupo mitocondrial pueda ser unas veces fuente de susceptibilidad para determinadas enfermedades y, a la vez, de resistencia contra otras, puede venir dada por el papel dual y antagonístico del sistema OXPHOS: generación de energía por un lado y de calor por otro. De este modo, las variantes desacoplantes producirían menos energía, menos especies reactivas de oxígeno, pero una mayor generación de calor. La disminución en la eficacia productora de energía aumentaría la penetrancia de las mutaciones patológicas⁹⁹. Por otra parte, una cadena respiratoria desacoplada mantendría en un estado más oxidado a los intermediarios portadores de electrones, reduciendo la producción de especies reactivas

de oxígeno y comportándose como un factor de resistencia frente a los fenotipos dependientes del daño oxidativo como el envejecimiento y las enfermedades asociadas a la edad¹⁰⁷.

A menudo, la sordera mitocondrial se produce por el tratamiento de pacientes con aminoglucósidos (Tabla 2). Así, se han descrito dos mutaciones asociadas con este tipo de sordera. La primera, y más común, es la mutación A1555G en el ARNr 12S y la segunda en la posición C1494T del mismo gen, que forma un apareamiento no canónico con la anterior⁵⁷. Cualquiera de estas dos mutaciones establece un nuevo par Watson-Crick que facilita la unión de los aminoglucósidos a esta región del ARNr 12S, importante para la decodificación, dañando la síntesis de proteínas mitocondriales. Así, factores ambientales pueden interactuar con genotipos determinados y modificar la expresión de mutaciones patológicas.

Asesoramiento genético y diagnóstico prenatal

El asesoramiento genético y diagnóstico prenatal de enfermedades del ADNmt de herencia materna, es muy complejo y arriesgado debido a las características de la genética mitocondrial (segregación mitótica, niveles de heteroplasmia, efecto umbral e influencia de factores genéticos y ambientales como modificadores fenotípicos), por lo que es desaconsejable con el estado actual de nuestros conocimientos. Cuando una madre posee un ADNmt en heteroplasmia, es imposible predecir qué porcentaje de las moléculas mutadas heredarán sus hijos y en qué porcentaje estarán presentes en cada uno de los tejidos. Nunca se puede descartar que una mutación que está ausente en biopsias coriónicas o en amniocitos, utilizadas para el diagnóstico prenatal, no pueda estar presente en otros tejidos del feto y causar una enfermedad.

Enfermedades del sistema OXPHOS causadas por defectos en genes nucleares de proteínas mitocondriales: regreso a la genética mendeliana

Como se ha mencionado en la introducción, de las más de 100 proteínas que forman el sistema OXPHOS, sólo trece están codificadas en el ADNmt. El resto de subunidades proteicas, que incluyen todos los factores implicados en su transporte a la mitocondria, procesamiento, modificación y ensamblaje en los complejos, así como todos los enzimas y factores necesarios para el mantenimiento y ex-

presión del genoma mitocondrial, están codificados en el ADNn. Por ello, cabría esperar que la mayoría de enfermedades causadas por la deficiencia de este sistema sean debidas a mutaciones en el ADNn y se transmitan con un modo de herencia mendeliano¹⁰⁸. En general, las mutaciones en genes nucleares producirían mitocondriopatías más graves y de aparición más temprana.

Los genes nucleares candidatos más obvios para producir enfermedades mitocondriales son los que codifican componentes del sistema OXPHOS. Así, se han descrito mutaciones en diferentes genes estructurales del complejo I⁵, aunque con menor frecuencia de lo esperado, y una mutación en el complejo II¹⁰⁹. Sin embargo, no se han descrito mutaciones en genes nucleares estructurales del complejo III y IV. La ausencia de mutaciones en estos genes puede ser debida a su naturaleza potencialmente letal, como se ha sugerido por los fenotipos extremadamente graves que presentaban los pacientes³⁹.

Otros genes que pueden causar estas enfermedades son los que codifican proteínas implicadas en el ensamblaje de estos complejos⁵, en el transporte de proteínas a la mitocondria¹¹⁰⁻¹¹² y, por último, mutaciones en todos los genes nucleares codificantes de proteínas implicadas en la replicación, y transcripción del ADNmt, en el procesamiento de ARN y en la traducción del mensaje genético. Así, se ha visto una gran implicación de la ADN polimerasa gamma en distintas enfermedades⁸⁷, y de otros genes relacionados con la producción del síndrome de depleción del ADNmt⁸⁶.

La posibilidad de que la mayoría de las mutaciones causantes de enfermedades mitocondriales estuvieran localizadas en genes nucleares, hizo que se abandonase un poco la búsqueda de mutaciones en el ADNmt. Sin embargo, los avances en secuenciación del ADN han revitalizado el campo, permitiendo el descubrimiento de nuevas mutaciones, de nuevos fenotipos para mutaciones conocidas y la posible participación de la variación genética del ADNmt en las enfermedades multifactoriales.

Como vemos, las dificultades con las que nos encontramos en el campo de las enfermedades mitocondriales, son muchísimas, lo que hace que no se tenga todavía un gran conocimiento de los mecanismos patogénicos y que no exista prácticamente ninguna estrategia terapéutica.

Agradecimientos

Parte de los trabajos aquí descritos han sido subvencionados por el Instituto de Salud Carlos III (FIS:PI04-0009, PI070045; CIBERER-CB06/07/0043), Diputación General de Aragón (Grupo Consolidado B33). El CIBER de Enfermedades Raras es una iniciativa del ISCIII.

Referencias

- Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AMS, II LJE, Nikoskelainen EK. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*. 1988; 242: 1427-1430.
- Wallace DC, Zheng X, Lott MT, Shoffner JM, Hodge JA, Kelley RI, Epstein CM, Hopkins LC. Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): Genetic, Pathophysiological, and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease. *Cell*. 1988; 55: 601-610.
- Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, Bonilla E, Schon E, Rowland LP. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology*. 1988; 38: 1339-1346.
- Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature*. 1988; 331: 717-719.
- Ruiz-Pesini E, Lopez-Gallardo E, Dahmani Y, Herrero MD, Solano A, Diez-Sanchez C, Lopez-Perez M, Montoya J. Diseases of the human mitochondrial oxidative phosphorylation system. *Rev Neurol*. 2006; 43: 416-424.
- Wallace DC, Ruiz-Pesini E, Mishmar D. mtDNA variation, climatic adaptation, degenerative diseases, and longevity. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2003; 68: 479-486.
- Ojala D, Montoya J, Attardi G. The Putative mRNA per Subunit II of Human Cytochrome c Starts Directly at the translation initiation codon. *Nature*. 1980; 287: 79-82.
- Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de-Brujin MHL, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier HP, Smith AJH, Stader R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981; 290: 427-465.
- Montoya J, Ojala D, Attardi G. Distinctive features of the 5'-terminal sequences of the human mitochondrial mRNAs. *Nature*. 1981; 290: 465-470.
- Ojala D, Merkel C, Gelfand R, Attardi G. The tRNA genes punctuate the reading of genetic information in human mitochondrial DNA. *Cell*. 1980; 22: 393-403.
- Montoya J, Christianson T, Levens D, Rabinowitz M, Attardi G. Identification of Initiation Sites for Heavy Strand and Light Strand Transcription in Human Mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982; 79: 7195-7199.
- Montoya J, Gaines GL, Attardi G. The Pattern of Transcription of the Human Mitochondrial rRNA Genes Reveals Two Overlapping Transcription Units. *Cell*. 1983; 34: 151-159.
- Chomyn A, Mariottini P, Cleeter MWJ, Ragan CI, Doolittle RF, Matsuno-Yagi A, Hatefi Y, Attardi G. Functional assignment of the products of the unidentified reading frames of human mitochondrial DNA. In: Quagliariello E, Slater EC, Plamieri F, Saccone C, Kron AM, eds. *Achievements and Perspectives of Mitochondrial Research*. Vol. II. Biogénesis. Amsterdam: Elsevier Sciences, 1985: 259-275.
- Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowlers RN, Turnbull DM, Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet*. 1999; 23: 147.
- Montoya J, Lopez-Perez MJ, Ruiz-Pesini E. Mitochondrial DNA transcription and diseases: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1757: 1179-1189.
- Kasamatsu H, Vinograd J. Replication of circular DNA in eukaryotic cells. *Ann Rev Biochem*. 1974; 43: 695-719.

17. Kasamatsu H, Robberson DL, Vinograd J. A novel closed-Circular mitochondrial DNA with properties of a replicating intermediate. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971; 68: 2252-2257.
18. Clayton DA. Replication of animal mitochondrial DNA. *Cell*. 1982; 28: 693-705
19. Bowmaker M, Yang MY, Yasukawa T, Reyes A, Jacobs HT, Huberman JA, Holt IJ. Mammalian mitochondrial DNA replicates bidirectionally from an initiation zone. *J Biol Chem*. 2003; 278: 50961-50969.
20. Yasukawa T, Yang MY, Jacobs HT, Holt IJ. A bidirectional origin of replication maps to the major noncoding region of human mitochondrial DNA. *Mol Cell*. 2005; 18: 651-662.
21. Brown TA, Clayton DA. Genesis and Wanderings: Origins and Migrations in Asymmetrically Replicating Mitochondrial DNA. *Cell Cycle*. 2006; 5: 917-921.
22. Martin M, Cho J, Cesare AJ, Griffith JD, Attardi G. Termination Factor-Mediated DNA Loop between Termination and Initiation Sites Drives Mitochondrial rRNA Synthesis. *Cell*. 2005; 123: 1227-1240.
23. Kruse B, Narasimhan N, Attardi G. Termination of transcription in human mitochondria: identification and purification of a DNA binding protein factor that promotes termination. *Cell*. 1989; 58: 391-397.
24. Fernández-Silva P, Martínez-Azorin F, Micol V, Attardi G. The human mitochondrial transcription termination factor (mTERF) is a multizipper protein but binds to DNA as a monomer, with evidence pointing to intramolecular leucine zipper interactions. *EMBO J*. 1997; 16: 1066-1079.
25. Tiranti V, Savoia A, Forti F, D'Apollito MF, Centra M, Racchi M, Zeviani M. Identification of the gene encoding the human mitochondrial RNA polymerase (h-mtRPOL) by cyberscreening of the expressed sequence tags database. *Hum Mol Genet*. 1997; 6: 615-625.
26. Prieto-Martín A, Montoya J, Martínez-Azorín F. A study on the human mitochondrial RNA polymerase activity points to existence of a transcription factor B-like protein. *FEBS Lett*. 2001; 503: 51-55.
27. Fisher RP, Clayton DA. A transcription factor required for promoter recognition by human mitochondrial RNA polymerase. *J Biol Chem*. 1985; 260: 11330-11338.
28. Falkenberg M, Gaspari M, Rantanen A, Trifunovic A, Larsson NG, Gustafsson CM. Mitochondrial transcription factors B1 and B2 activate transcription of human mtDNA. *Nat Genet*. 2002; 31: 289-294.
29. McCulloch V, Seidel-Rogol BL, Shadel GS. A human mitochondrial transcription factor is related to ARN adenine methyltransferases and binds S-adenosylmethionine. *Mol Cell Biol*. 2002; 22: 1116-1125.
30. Daga A, Micol V, Hess D, Aebersold R, Attardi G. Molecular Characterization of the Transcription Termination Factor from Human Mitochondria. *J Biol Chem*. 1993; 268: 8123-8130.
31. Prieto-Martín A, Montoya J, Martínez-Azorín F. Phosphorylation of rat mitochondrial transcription termination factor (mTERF) is required for transcription termination but not for binding to DNA. *Nucleic Acids Res*. 2004; 32: 2059-2068.
32. O'Brien TW. Properties of human mitochondrial ribosomes. *IUBMB Life*. 2003; 55: 505-513.
33. Sutovsky P, Neuber E, Schatten G. Ubiquitin-dependent sperm quality control mechanism recognizes spermatozoa with DNA defects as revealed by dual ubiquitin-TUNEL assay. *Mol Reprod Dev*. 2002; 61: 406-413.
34. Michikawa Y, Mazzucchelli F, Bresolin N, Scarlato G, Attardi G. Aging-dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication. *Science*. 1999; 286: 774-779.
35. Munnich A, Rotig A, Chretien D, Cormier V, Bourgeron T, Bonnefont JP, Saudubray JM, Rustin P. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood. *J Inherited Metab Dis*. 1996; 19: 521-527.
36. DiMauro S, Bonilla E. Mitochondrial Encephalomyopathies. In: Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL, eds. *The Molecular and Genetic Basis of neurological diseases*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998: 201-235.
37. Artuch R, Vilaseca MA, Farre C, Ramon F. Determination of lactate, pyruvate, beta-hydroxybutyrate and acetoacetate with a centrifugal analyser. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1995; 33: 529-533.
38. Taylor RW, Schaefer AM, Barron MJ, McFarland R, Turnbull DM. The diagnosis of mitochondrial muscle disease. *Neuromuscul Disord*. 2004; 14: 237-245.
39. Loeffen JLCM, Smeitink JAM, Trijbels JMF, Janssen AJM, Triepels RH, Sengers RCA, vandenHeuvel LP. Isolated complex I deficiency in children: Clinical, biochemical and genetic aspects. *Hum Mutat*. 2000; 15: 123-134.
40. Budde SMS, vandenHeuvel LPWJ, Janssen AJ, Smeets RJP, Buskens CAF, DeMeirleir L, VanCoster R, Baethmann M, Voit T, Trijbels JMF, Smeitink JAM. Combined enzymatic complex I and III deficiency associated with mutations in the nuclear encoded NDUFS4 gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 275: 63-68.
41. Schagger H, von Jagow G. Blue native electrophoresis for isolation of membrane protein complexes in enzymatically active form. *Anal Biochem*. 1991; 199: 223-231.
42. Schagger H, Bentlage H, Ruitenbeek W, Pfeiffer K, Rotter S, Rother C, Bottcherpurkl A, Lodemann E. Electrophoretic separation of multiprotein complexes from blood platelets and cell lines: Technique for the analysis of diseases with defects in oxidative phosphorylation. *Electrophoresis*. 1996; 17: 709-714.
43. Howell N, Bindoff LA, McCullough DA, Kubacka I, Poulton J, Mackey D, Turnbull DM. Leber hereditary optic neuropathy: Identification of the same mitochondrial NDI mutation in six pedigrees. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 939-950.
44. Houponen K, Vilkki J, Aula P, Nikoskelainen EK, Savontaus ML. A new mitochondrial DNA mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 1147-1153.
45. Johns DR, Neufeld MJ, Park RD. An ND-6 mitochondrial DNA mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992; 187: 1551-1557.
46. Holt IJ, Harding AE, Petty RKH, Morgan-Hughes JA. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am J Hum Genet*. 1990; 46: 428-433.
47. Devries DD, Vanengelen BGM, Gabreels FJM, Ruitenbeek W, Vanoost BA. A Second Missense Mutation in the Mitochondrial ATPase-6 Gene in Leigh's Syndrome. *Ann Neurol*. 1993; 34: 410-412.
48. Santorelli FM, Shanske S, Macaya A, Devivo DC, Dimairo S. The Mutation at Nt 8993 of Mitochondrial DNA Is a Common Cause of Leigh's Syndrome. *Ann Neurol*. 1993; 34: 827-834.
49. Tatuch Y, Robinson BH. The Mitochondrial DNA Mutation at 8993 Associated with NARP Slows the Rate of ATP Synthesis in Isolated Lymphoblast Mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993; 192: 124-128.
50. Thyagarajan D, Shanske S, Vazquezmemije M, Devivo D, Dimairo S. A novel mitochondrial ATPase 6 point mutation in familial bilateral striatal necrosis. *Ann Neurol*. 1995; 38: 468-472.
51. Carrozzo R, Tessa A, VazquezMemije ME, Piemonte F, Patrono C, Malandrini A, DionisiVici C, Vilarinho L, Villanova M, Schagger H,

- Federico A, Bertini E, Santorelli F. The T9176G mtDNA mutation severely affects ATP production and results in Leigh syndrome. *Neurology*. 2001; 56: 687-690.
52. Goto Y-i, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA^{Leu(UUR)} gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial phallomyopathies, *Nature*. 1990; 348: 651-653.
 53. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA^{Lys} mutation. *Cell*. 1990; 61: 931-937.
 54. Ozawa M, Nishino I, Horai S, Nonaka I, Goto Y. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers: A G-to-A mutation at nucleotide pair 8363 in mitochondrial tARN(Lys) in two families. *Muscle & Nerve*. 1997; 20: 271-278.
 55. vandenOuweland JMW, Lemkes HHPJ, Gerbitz KD, Maassen JA. Maternally inherited diabetes and deafness (MIDD): A distinct subtype of diabetes associated with mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene point mutation. *Muscle & Nerve*. 1995; 18: S124-S130.
 56. Prezant TR, Agopian JV, Bohlan MC, Bu XD, Oztas S, Qiu WQ, Arnos KS, Cortopassi GA, Jaber L, Rotter JI, Shohat M, Fischelghodshian N. Mitochondrial Ribosomal RNAMutation Associated with Both Antibiotic-Induced and Non-Syndromic Deafness. *Nat Genet*. 1993; 4: 289-294.
 57. Zhao H, Li R, Wang Q, Yan Q, Deng JH, Han D, Bai Y, Young WY, Guan MX. Maternally inherited aminoglycoside-induced and nonsyndromic deafness is associated with the novel C1494T mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in a large Chinese family. *Am J Hum Genet*. 2004; 74: 139-152.
 58. Gamez J, Playán A, Andreu AL, Bruno C, Navarro C, Cervera C, Arbós MA, Schwartz S, Enriquez JA, Montoya J. Familial multiple symmetric lipomatosis associated with the A8344G mutation of mitochondrial DNA. *Neurology*. 1998; 51: 258-260.
 59. Vives-Bauza C, Gamez J, Roig M, Briones P, Cervera C, Solano A, Montoya J, Andreu AL. Exercise intolerance resulting from a muscle-restricted mutation in the mitochondrial tRNA(Leu(CUN)) gene. *Ann Med*. 2001; 33: 493-496.
 60. Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H, Bruno C, Penn AS, Tanji K, Pallotti F, Iwata S, Bonilla E, Lach B, MorganHughes J, DiMauro S. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1037-1044.
 61. Solano A, Roig M, Vives-Bauza C, Henández-Pena J, Garcia-Aruri E, Playan A, Lopez-Perez MJ, Andreu AL, Montoya J. Bilateral striatal necrosis associated with a novel mutation in the mitochondrial ND6 gene. *Ann Neurol*. 2003; 54: 527-530.
 62. Jun AS, Brown MD, Wallace DC. A mitochondrial DNA mutation at nucleotide pair 14459 of the NADH dehydrogenase subunit 6 gene associated with maternally inherited Leber hereditary optic neuropathy and dystonia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 6206-6210.
 63. Rotig A, Colonna M, Bonnefont JP, Blanche S, Fischer A, Saudubray JM, Munnich A. Mitochondria DNA deletion in Pearson's marrow/pancreas syndrome. *Lancet*. 1989; 1: 902-903.
 64. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, Lombes A, Shanske S, Miranda AF. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *New Engl J Med*. 1989; 320: 1293-1299.
 65. Carod-Artal FJ, Lopez-Gallardo E, Solano A, Dahmani Y, Ruiz-Pesini E, Montoya J. Deletions of the mitochondrial DNA associated to chronic progressive external ophthalmoplegia with ragged-red fibers in 2 Brazilian patients. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126: 457-460.
 66. Zeviani M, Servidei S, Gellera C, Bertini E, DiMauro S, DiDonato S. An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the D-loop region. *Nature*. 1989; 339: 309-311.
 67. Zeviani M, Bresolin N, Gellera C, Bordoni A, Pannacci M, Amati P, Moggio M, Servidei S, Scarlato G, DiDonato S. Nucleus-driven multiple large-scale deletions of the human mitochondrial genome: A new autosomal dominant disease. *Am J Hum Genet*. 1990; 47: 904-914.
 68. Suomalainen A, Majander A, Haltia M, Somer H, Lonqvist J, Savontaus ML, Peltonen L. Multiple deletions of mitochondrial DNA in several tissues of a patient with severe retarded depression and familial progressive external ophthalmoplegia. *J Clin Invest*. 1992; 90: 61-66.
 69. Bohlega S, Tanji K, Santorelli FM, Hirano M, Aljishi A, DiMauro S. Multiple mitochondrial DNA deletions associated with autosomal recessive ophthalmoplegia and severe cardiomyopathy. *Neurology*. 1996; 46: 1329-1334.
 70. Hammans SR, Sweeney MG, Hanna MG, Brockington M, Morganhughes JA, Harding AE. The mitochondrial DNA transfer RNA(Leu(UUR)) A->G(3243) mutation - A clinical and genetic study. *Brain*. 1995; 118: 721-734.
 71. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, Bonilla E, Schon EA, Rowland LP. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology*. 1998; 51: 1525.
 72. Carod-Artal F, Lopez Gallardo E, Solano A, Dahmani Y, Herrero M, Montoya J. Mitochondrial DNA deletions in Kearns-Sayre syndrome. *Neurologia*. 2006; 21: 357-364.
 73. Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science*. 1999; 283: 689-692.
 74. Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. MNGIE: from nuclear DNA to mitochondrial DNA. *Neuromuscular Disord*. 2001; 11: 7-10.
 75. Vissing J, Ravn K, Danielsen ER, Duno M, Wibrand F, Wevers RA, Schwartz M. Multiple mtDNA deletions with features of MNGIE. *Neurology*. 2002; 59: 926-929.
 76. Papadimitriou A, Comi GP, Hadjigeorgiou GM, Bordoni A, Sciacco M, Napoli L, Prella A, Moggio M, Fagioli G, Bresolin N, Salani S, Anastasopoulos I, Giassakis G, Divari R, Scarlato G. Partial depletion and multiple deletions of muscle mtDNA in familial MNGIE syndrome. *Neurology*. 1998; 51: 1086-1092.
 77. Barrientos A, Volpini V, Casademont J, Genis D, Manzanares JM, Ferrer I, Corral J, Cardellach F, Urbanomarquez A, Estivill X, Nunes V. A nuclear defect in the 4p16 region predisposes to multiple mitochondrial DNA deletions in families with Wolfram syndrome. *J Clin Invest*. 1996; 97: 1570-1576.
 78. Seyrantep V, Topaloglu H, Simsek E, Ozguc M, Yordam N. Mitochondrial DNA studies in Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet*. 1996; 347: 695-696.
 79. Hofmann S, Bezold R, Jaksch M, Kaufhold P, ObermaierKusser B, Gerbitz KD. Analysis of the mitochondrial DNA from patients with Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Mol Cell Biochem*. 1997; 174: 209-213.
 80. Naudet P, Heidet L, Munnich A, Schmitz J, Bouissou F, Gubler MC, Rotig A. Deletion of the mitochondrial DNA in a case of de Toni-Debre-Fanconi syndrome and Pearson syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1994; 8: 164-168.
 81. Solano A, Russo G, Playan A, Parisi M, DiPietro M, Scuderi A, Palumbo M, Renis M, Lopez-Perez MJ, Andreu AL, Montoya J. De Toni-Debre-Fanconi syndrome due to a palindrome-flanked deletion in mitochondrial DNA. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 790-793.

82. Moraes CT, Shanske S, Tritschler HJ, Aprile JR, Andreetta F, Bonilla E, Schon EA, DiMauro S. mtDNA depletion with variable tissue expression: genetic abnormality in mitochondrial diseases. *Am J Hum Genet.* 1991; 48: 492-501.
83. Saada A, Shaag A, Mandel H, Nevo Y, Eriksson S, Elpeleg O. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet.* 2001; 29: 342-344.
84. Mandel H, Szargel R, Labay V, Elpeleg O, Saada A, Shalata A, Anbinder Y, Berkowitz D, Hartman C, Barak M, Eriksson S, Cohen N. The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet.* 2001; 29: 337-341.
85. Spinazzola A, Viscomi C, Fenández-Vizarrá E, Carrara F, D'Adamo P, Calvo S, Marsano RM, Donnini C, Weiher H, Strisciunglio P, Parini R, Sarzi E, Chan A, Dimauro S, Rotig A, Gasparini P, Ferrero I, Mootha VK, Tiranti V, Zeviani M. MPV17 encodes an inner mitochondrial membrane protein and is mutated in infantile hepatic mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet.* 2006; 38: 570-575.
86. Alberio S, Miner R, Tiranti V, Zeviani M. Depletion of mtDNA: syndromes and genes. *Mitochondrion.* 2007; 7: 6-12.
87. Copeland WC. Inherited mitochondrial diseases of DNA replication. *Annu Rev Med.* 2008; 59: 131-146.
88. Naviaux RK, Nyhan WL, Barshop BA, Poulton J, Markusic D, Karpinski NC, Haas RH. Mitochondrial DNA polymerase gamma deficiency and mtDNA depletion in a child with Alpers' syndrome. *Ann Neurol.* 1999;45:54-58.
89. Naviaux RK, Nguyen KV. POLG mutations associated with Alpers' syndrome and mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol.* 2004; 55: 706-712.
90. Brown MD, Allen JC, Van Stavern GP, Newman NJ, Wallace DC. Clinical, genetic, and biochemical characterization of a Leber hereditary optic neuropathy family containing both the 11778 and 14484 primary mutations. *Am J Med Genet.* 2001; 104: 331-338.
91. King MP, Attardi G. Injection of mitochondria in human cells leads to a rapid replacement of the endogenous mitochondrial DNA. *Cell.* 1988; 52: 811-819.
92. King MP, Attardi G. Human cells lacking mtDNA: repopulation with exogenous mitochondria by complementation. *Science.* 1989; 246: 500-503.
93. Sligh JE, Levy SE, Waymire KG, Allard P, Dillehay DL, Nusinowitz S, Heckenlively JR, MacGregor GR, Wallace DC. Maternal germline transmission of mutant mtDNA from embryonic stem cell-derived chimeric mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97: 14461-14466.
94. Inoue K, Nakada K, Ogura A, Isobe K, Goto Y, Nonaka I, Hayashi JI. Generation of mice with mitochondrial dysfunction by introducing mouse mtDNA carrying a deletion into zygotes. *Nat Genet.* 2000; 26: 176-181.
95. Kasahara A, Ishikawa K, Yamaoka M, Ito M, Watanabe N, Akimoto M, Sato A, Nakada K, Endo H, Suda Y, Aizawa S, Hayashi JI. Generation of trans-mitochondrial mice carrying homoplasmic mtDNA with a missense mutation in a structural gene using ES cells. *Hum Mol Genet.* 2006; 15: 871-881.
96. Kasahara T, Kubota M, Miyauchi T, Noda Y, Mouri A, Nabeshima T, Kato T. Genetically modified mice harboring mitochondrial DNA defects show aberrant cyclic change in wheel-running activity, which is improved by lithium. *Mol Psychiatry.* 2006; 11: 523.
97. Fan W, Waymire KG, Narula N, Li P, Rocher C, Coskun PE, Vannan MA, Narula J, Macgregor GR, Wallace DC. A mouse model of mitochondrial disease reveals germline selection against severe mtDNA mutations. *Science.* 2008; 319: 958-962.
98. Brown MD, Sun FZ, Wallace DC. Clustering of Caucasian Leber hereditary optic neuropathy patients containing the 11778 or 14484 mutations on an mtDNA lineage. *Am J Hum Genet.* 1997; 60: 381-387.
99. Ruiz-Pesini E, Mishmar D, Brandon M, Procaccio V, Wallace DC. Effects of purifying and adaptive selection on regional variation in human mtDNA. *Science.* 2004; 303: 223-226.
100. DeBenedictis G, Rose G, Carrieri G, DeLuca M, Falcone E, Passarino G, Bonafe M, Monti D, Baggio G, Bertolini S, Mari D, Mattace R, Franceschi C. Mitochondrial DNA inherited variants are associated with successful aging and longevity in humans. *Faseb J.* 1999; 13: 1532-1536.
101. vanderWalt JM, Nicodemus KK, Martin ER, Scott WK, Nance MA, Watts RL, Hubble JP, Haines JL, Koller WC, Lyons K, Pahwa R, Stern MB, Colcher A, Hiner BC, Jankovic J, Ondo WG, Allen FH, Goetz CG, Small GW, Mastaglia F, Stajich JM, McLaurin AC, Middleton LT, Scott BL, Schmechel DE, PericakVance MA, Vance JM. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 804-811.
102. Ruiz-Pesini E, Lapeña AC, Diez-Sanchez C, Perez-Martos A, Montoya J, Alvarez E, Diaz M, Urries A, Montoro L, Lopez-Perez MJ, Enriquez JA. Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. *Am J Hum Genet.* 2000; 67: 682-696.
103. Wallace DC. Mitochondria and cancer: Warburg addressed. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2005; 70: 363-374.
104. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: A dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet.* 2005; 39: 359-407.
105. Wallace DC. Why Do We Have a Maternally Inherited Mitochondrial DNA? Insights from Evolutionary Medicine. *Annu Rev Biochem.* 2006; 76: 781-821.
106. Torroni A, Campos Y, Rengo C, Sellitto D, Achilli A, Magri C, Semino O, Garcia A, Jara P, Arenas J, Scozzari R. Mitochondrial DNA haplogroups do not play a role in the variable phenotypic presentation of the A3243G mutation. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 1005-1012.
107. Coskun PE, Ruiz-Pesini E, Wallace DC. Control region mtDNA variants: Longevity, climatic adaptation, and a forensic conundrum. *PNAS.* 2003; 100: 2174-2176.
108. Dimauro S, Schon EA. Mitochondrial Disorders in the Nervous System. *Annu Rev Neurosci.* 2008; 31: 91-123.
109. Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, Birch-Machin M, Bourgeois M, Viegas-Pequignot E, Munnich A, Rotig A. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet.* 1995; 11: 144-149.
110. Tranebjaerg L, Schwartz C, Eriksen H, Andreasson S, Ponjavic V, Dahl A, Stevenson RE, May M, Arena F, Barker D, et al. A new X-linked recessive deafness syndrome with blindness, dystonia, fractures, and mental deficiency is linked to Xq22. *J Med Genet.* 1995; 32: 257-263.
111. Tranebjaerg L, Jensen PK, van Ghelue M. X-linked recessive deafness-dystonia syndrome (Mohr-Tranebjaerg syndrome). *Adv Otorhinolaryngol.* 2000;56:176-180
112. Blesa JR, Solano A, Briones P, Prieto-Ruiz JA, Hernández-Yago J, Coria F. Molecular Genetics of a Patient with Mohr-Tranebjaerg Syndrome due to a New Mutation in the DDP1 Gene. *Neuromolecular Med.* 2007; 9: 285-291.

V.
RESULTADOS
DE OTRAS ACTIVIDADES DEL ECEMC

ACTIVIDAD DE LOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN SOBRE TERATÓGENOS (SITTE Y SITE) DURANTE EL AÑO 2007 Y ANÁLISIS DE LOS DATOS SOBRE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN EL SITE

E. Rodríguez-Pinilla^{1,2}, C. Mejías Pavón^{1,2}, P. Fernández Martín¹, M.R García Benítez¹, M.M Real Ferrero¹, M. L. Martínez-Frías^{1,2,3}.

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

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

² Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

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

Summary

Title: The Activity of the Spanish Teratology Information Services (SITTE and SITE) during 2007 and analysis of the questions on assisted reproductive techniques from the SITE.

We present a summary of the activity of the two Teratology Information Services: SITTE (for health professionals) and SITE (for the general population) during 2007. The total number of calls received in both services was **4,665 (834 from SITTE and 3,831 from SITE)**. We also analyze some aspects of assisted reproductive techniques (ART) in the data of pregnant women who contacted the service (SITE) from April 2006 until December 2007. The result showed that 6% of the pregnant women who called conceive by any type of ART.

Introducción

Gracias al desarrollo científico, tecnológico y socio-sanitario, durante los últimos años se están produciendo en nuestro país cambios en las características demográficas que pueden afectar directa o indirectamente tanto a la consecución, como al desarrollo o al resultado de los embarazos. Uno de estos cambios es el incremento en la media de la edad materna en el primer hijo¹. Este hecho motivado fundamentalmente por factores de índole socioeconómica (como necesidad de tener una estabilidad económica, nuevas parejas, entre otros) hace que la fertilidad de la mujer sea menor y que en muchos casos, se vea obligada a recurrir a las técnicas de reproducción asistida (TRA). Otro cambio sociocultural que está influyendo en el aumento en la frecuencia de la utilización de estas técnicas de reproducción asistida es que gracias a la legislación vigente en nuestro país sobre este tema (considerada como una de las más avanzadas del mundo)², las parejas homosexuales o las mujeres sin pareja pueden recurrir a este tipo de técnicas. Además, y aunque tradicionalmente los problemas de fertilidad eran atribuidos a la mujer, en la actualidad el factor masculino incide en más de la mitad de los casos en los que

existen dificultades para lograr un embarazo por métodos naturales³. De esta forma, según la encuesta de Fertilidad del Instituto Nacional de Estadística (INE)⁴ del año 1999, una media de 2,36% de las mujeres entrevistadas ha recibido algún tipo de tratamiento para conseguir un embarazo y según los datos del registro de la Sociedad Española de Fertilidad para el año 2004⁵, 1,6% de los nacimientos ocurridos en nuestro país, son fruto de TRA.

Conscientes de este incremento exponencial y teniendo en cuenta los posibles riesgos para el desarrollo embrionario/fetal derivado de la utilización de las TRA^{6,7}, en el año 2006 se incluyó, tanto en el Servicio de Información para la Embarazada (SITE) como en el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) destinado a los profesionales sanitarios, una pregunta específica sobre sí el embarazo por el que se consultaba, había sido espontáneo o no. En el caso de haber requerido la utilización de alguna TRA se pregunta el tipo de técnica y sus características.

En este artículo presentamos un resumen de la actividad durante el año 2007 llevada a cabo en los dos servicios de información sobre teratógenos, el SITE y el SITTE, así como la situación en cuanto a la utilización de TRA en las llamadas recibidas en el SITE.

Resultados del funcionamiento de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE)

Durante el año 2007 se recibieron un total de 4.665 consultas, de las cuales 834 se recogieron en el SITTE y 3.831 en el SITE.

Como puede apreciarse en la Gráfica 1 y según viene comentándose desde el año 2005, se ha seguido produciendo un descenso en el número de llamadas recibidas en ambos servicios. Los motivos principales de este descenso han sido los cortes en las líneas telefónicas por las obras de la zona norte de Madrid (muy próximas al Instituto de Salud Carlos III); los problemas de personal que venimos padeciendo en los últimos años y la imposibilidad de utilizar contestador automático tras un cambio de la central telefónica. A pesar de todo, en el caso del SITE, el descenso ha sido menor que el observado en períodos anteriores, ya que este año se han recibido 147 llamadas menos que en el año 2006, mientras que la diferencia entre el año 2006 y 2005 fue de 454 llamadas y entre el año 2005 y el 2004 fue de 519 llamadas.

Actividad del Servicio para Profesionales Sanitarios (SITTE)

La distribución por el tipo de usuario que consulta con el SITTE ha sido similar a la de años anteriores. Los Médicos, han sido los profesionales que más llamadas han realizado,

representando el 73,74% (615 de las 834) del total de llamadas recibidas seguidos, con 181 llamadas (21,70%) por el grupo de *Otros* (que incluye fundamentalmente *Diplomados Universitarios en Enfermería y sobre todo Matronas*). Por último, 38 llamadas (4,56%) fueron realizadas por *Farmacéuticos*.

Los médicos que realizaron un mayor número de consultas han sido los ginecólogos/tocólogos (62,76%), seguidos de los médicos de atención primaria (24,88%) y dentro de estos, fundamentalmente los especialistas en medicina de familia (20,49%).

Los motivos de consulta se especifican en la Tabla 1. Hay que tener presente que en una misma llamada se puede consultar por varios factores (por ejemplo un fármaco y una exposición a rayos X), por lo que el número que aparece en el total de esta tabla es superior al total de llamadas. Como viene siendo habitual desde sus inicios, los fármacos han sido el motivo de consulta más frecuente (72,49%), seguidos por las exposiciones a agentes físicos en el ámbito médico, pero con un número muy inferior de consultas (5,52%). En tercer lugar cabe destacar las exposiciones a agentes químicos en el medio laboral (2,98%) y en cuarto lugar las consultas por exposiciones a agentes químicos fuera del entorno de trabajo y que denominamos exposición ocasional a agentes químicos (2,10%).

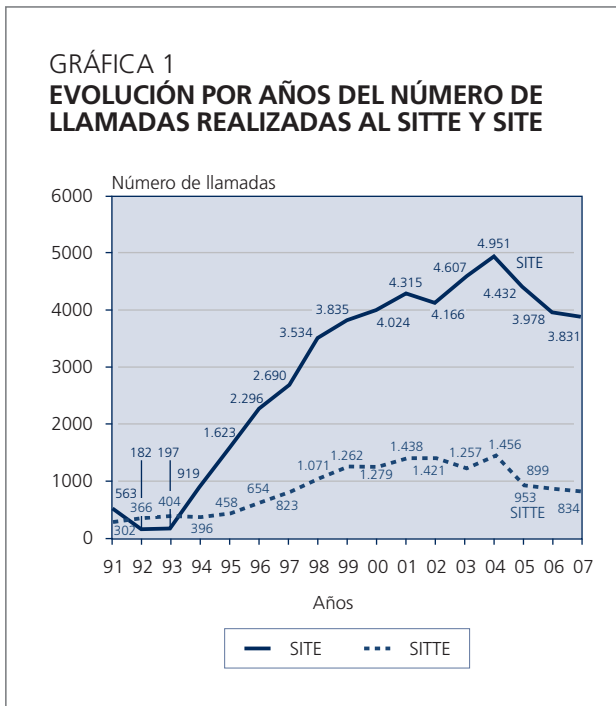


TABLA 1

DISTRIBUCIÓN POR MOTIVO DE CONSULTA DE LLAMADAS RECIBIDAS DURANTE EL AÑO 2007

MOTIVO	SITTE		SITE	
	Nº	%	Nº	%
Medicamentos	656	72,49	1.735	37,10
Enfermedades.....	14	1,55	407	8,70
Agentes físicos médicos.....	50	5,52	150	3,21
Químicos exposición ocasional ..	19	2,10	302	6,46
Físicos exposición ocasional	13	1,44	218	4,66
Biológicos exposición ocasional	0	0	47	1,00
Químicos exposición laboral	27	2,98	104	2,22
Físicos exposición laboral	14	1,55	73	1,56
Biológicos exposición laboral	2	0,22	3	0,06
Alcohol	2	0,22	31	0,66
Tabaco	3	0,33	18	0,38
Cafeína.....	0	0,00	10	0,21
Drogas	4	0,44	20	0,43
Alimentación	3	0,33	150	3,21
Edad materna	0	0,00	10	0,21
Exposiciones paternas	14	1,55	45	0,96
Problema genético	6	0,66	69	1,48
Informe general	0	0,00	12	0,26
Diagnóstico prenatal	8	0,88	353	7,55
Lactancia	17	1,88	68	1,45
Otros	53	5,86	852	18,22
TOTAL	905	100	4.677	100

Dentro de los medicamentos más consultados (Tabla 2), los psicoplépticos y los psicoanalépticos siguen siendo los grupos farmacológicos más consultados por los profesionales de la salud (12,66% y 12,24% respectivamente). No obstante, el tercer lugar lo ocupan los antiepilépticos (6,75%) que en el año 2006 estaban en el quinto lugar de frecuencia de las consultas por medicamentos.

Actividad del servicio para la Población General (SITE)

El 80,27% de las 3.831 llamadas recibidas en el año 2007 en el SITE, fue realizado por *mujeres embarazadas* en el momento en que realizaban la consulta. Las restantes llamadas se reparten entre las *mujeres no embarazadas* (14,17%, 543 llamadas) y el grupo de *otros*, que fundamentalmente incluye familiares (5,56%, 213 llamadas).

Al igual que lo que se ha descrito para el servicio destinado a los profesionales sanitarios y tal como se muestra en la misma Tabla 1, los Medicamentos han sido el motivo más frecuente de consulta (37,10%), seguidos por las llamadas sobre enfermedades maternas (8,70%) y las referidas a exposiciones a Agentes Químicos de forma ocasional (6,46%), que representa una distribución similar a la de los años anteriores.

Estudio sobre la utilización de Técnicas de Reproducción Asistida en la muestra del Servicio de Información para la Embarazada (SITE)

Tal y como hemos comentado en la introducción, en el año 2006 (concretamente en el mes de abril), se empezó a recoger de forma sistemática, si el embarazo motivo de la consulta es espontáneo o si por el contrario se ha necesitado algún tratamiento de fertilidad.

En la Tabla 3 se muestra la distribución por tipo de embarazo, espontáneo o mediante TRA y por año en el que se realizó la consulta. El 6,8% de las embarazadas que llamaron al SITE durante los últimos nueve meses del año 2006, habían conseguido la gestación gracias a alguna TRA, siendo este porcentaje del 5,96% en las llamadas del año 2007, diferencia en el valor de los porcentajes que no es estadísticamente significativa.

En la Tabla 4 se distribuye el total de embarazos conseguidos mediante TRA, según la técnica empleada. Los resultados muestran claramente que, durante el año 2006, la inseminación artificial fue la técnica más utilizada (40% del total con el tipo de técnica especificado), seguido de los em-

barazos por FIV (39%) y, en tercer lugar, por ICSI (15%). Sin embargo, durante el año 2007 la distribución cambia significativamente, a expensas de un incremento de las técnicas más invasivas (FIV e ICSI), que representan el 75,18% del total.

En esta misma Tabla 4 se ha calculado la media de edad de las mujeres que utilizaron los diferentes tipos de TRA, para los dos periodos de tiempo analizados. Se observa que la edad media de las embarazadas ha disminuido en el año 2007 con respecto al año 2006, en las mujeres con embarazos conseguidos tras ICSI y tras FIV, alcanzando esta disminución significación estadística sólo en el caso de las FIV, posiblemente por ser mayor el tamaño de la muestra ($T = 2,36$; $p < 0,02$).

TABLA 2

LLAMADAS REALIZADAS POR MÉDICOS (SITE): GRUPOS TERAPÉUTICOS CONSULTADOS

GRUPO TERAPÉUTICO	Nº	%
Psicolépticos	150	12,66
Psicoanalépticos	145	12,24
Antiepilépticos	80	6,75
Antibióticos sistémicos	77	6,5
Vacunas	56	4,73
Antiinflamatorios y antirreumáticos	49	4,14
Antiulcerosos	42	3,54
Antihistamínicos vía sistémica	37	3,12
Antiasmáticos	31	2,62
Otros analgésicos y antipiréticos	31	2,62
Corticosteroides sistémicos	29	2,45
Hormonas sexuales	25	2,11
Antigripales y antitusígenos	20	1,69
Antiprotozoarios	20	1,69
Agentes inmunosupresores	16	1,35
Antiinfecciosos oftalmológicos	16	1,35
Agentes antineoplásicos	15	1,27
Descongestionantes y antiinfec. nasales....	15	1,27
Antidiarreicos	13	1,1
Antiinfecciosos tópicos	12	1,01
Analgésicos narcóticos: opioides	11	0,93
Anticoagulantes	11	0,93
Antimicobacterianos	11	0,93
Preparados antimigrañosos	11	0,93
Antihelmínticos	10	0,84
Antihemorroidales y antivaricosos	10	0,84
Antimicóticos sistémicos	10	0,84
Antivirales sistémicos	10	0,84
Betabloqueantes	10	0,84
Medicamentos contra acné	10	0,84
Hipolipemiantes	9	0,76
Otros	193	16,29
TOTAL	1.185	100.-

Comentarios

Durante el año 2007, lo más destacable sigue siendo que el número de llamadas ha disminuido ligeramente con respecto al año anterior. Sin embargo, la calidad de ambos servicios se ha mantenido en un alto nivel, como queda reflejado en los protocolos de evaluación que nos envían tras recibir el informe, y en las cartas de agradecimiento cuando termina el embarazo.

En relación con las TRA, dato que hemos analizado en la población de embarazadas que llaman al SITE, son muy numerosos los trabajos publicados en la literatura científica que han valorado sus potenciales efectos adversos sobre

la gestación. Un incremento del riesgo para aborto espontáneo, para partos múltiples, para partos pretérmino y para bajo peso al nacimiento son los efectos más frecuentemente relacionados con las diferentes TRA⁸⁻¹¹. Respecto al riesgo para defectos congénitos en la descendencia tras el uso de estas técnicas, los trabajos publicados muestran resultados más contradictorios. No obstante, cada día existen más evidencias que avalan esa relación, que está más clara aun para patologías congénitas relacionadas con problemas de "imprinting", en los recién nacidos tras TRA^{6,12}.

El objetivo de este comentario, es hacer una llamada de atención respecto a la escasa o incluso inexistente información que reciben estas parejas, referente a los riesgos de las TRA. Alrededor del 6% de las embarazadas que consultan con el SITE han utilizado una TRA para conseguir su embarazo. No hemos localizado publicaciones de otros servicios de información sobre teratógenos en relación con este aspecto. No obstante, en general, se acepta que el impacto de las TRA en la tasa de natalidad varía entre un 2,2 y un 3,9% dependiendo de los países, siendo las tasas superiores en los países nórdicos¹³. Dinamarca, es el único país que tiene establecido un sistema nacional de registro de TRA. Datos publicados de este registro en el año 2002, muestran que un 6,2% del total de niños nacidos, fueron producto de una reproducción asistida. Nuestros datos del SITE son similares, y aunque pueden estar muy sesgados, indican un porcentaje nada despreciable de mujeres que se quedan embarazadas con TRA. Sin embargo, las consultas sobre si estas técnicas conllevan algún tipo de riesgo son práctica-

TABLA 3

**DISTRIBUCIÓN DE LAS EMBARAZADAS QUE CONSULTAN CON EL SITE, SEGÚN SI EL EMBARAZO ES ESPONTÁNEO O MEDIANTE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA)
(PERIODO ANALIZADO: ABRIL DE 2006 A DICIEMBRE DE 2007)**

TIPO DE EMBARAZO	2006 (Abril - Diciembre)		2007	
	Nº	%	Nº	%
Espontáneo.....	1.536	93,20	2.493	94,08
Con TRA	112	6,80	158	5,96
Total Especificado	1.648		2.651	

$$\chi^2 = 1,21 ; p = 0,27 \text{ (NS)}$$

TABLA 4

**DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL TIPO DE TÉCNICA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA) UTILIZADO PARA CONSEGUIR EMBARAZO
(PERIODO ANALIZADO: ABRIL DE 2006 A DICIEMBRE DE 2007)**

TIPO DE TÉCNICA	2006 (ABRIL - DICIEMBRE)			2007		
	Nº	%	EDAD MATERNA	Nº	%	EDAD MATERNA
INSEMINACIÓN	40	40,00	N=39 \bar{X} = 34,41 DE= 2,82	19	13,48	N= 19 X= 34,63 DE= 3,77
ICSI	15	15,00	N=14 \bar{X} = 35,14 DE= 3,80	30	21,28	N= 30 X= 34,10 DE= 4,53
FIV*	39	39,00	N=39 \bar{X} = 36,90 DE= 4,27	76	53,90	N= 75 X= 35,04 DE= 3,83
OTRO	6	6,00	N=6 \bar{X} = 30,50 DE= 0,76	16	11,35	N= 16 X= 33,44 DE= 4,55
TOTAL ESPECIFICADO	100			141		

$$\chi^2_3 = 22,60; p < 0,000005$$

* Comparación de la media de edad entre los dos periodos: t-student=2,36; p<0,02

mente inexistentes. Estas mujeres llaman al SITE para consultar por otros motivos y, por regla general, han sido informadas del riesgo para embarazo múltiple y para aborto espontáneo, pero poco o nada saben sobre el potencial riesgo para defectos congénitos en el recién nacido.

Es más, si pensamos que muchas de las patologías relacionadas en la actualidad con estas técnicas, pueden aparecer postnatalmente (preferentemente en la infancia), el que la madre conozca estos posibles riesgos, y sepa que el pediatra de su hijo debe conocer este antecedente, va a mejorar el diagnóstico precoz en el caso de anomalías, el manejo del paciente y, como consecuencia, su mejor pronóstico.

Referencias

1. Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Fernández P. Resultados de la actividad de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2006 y análisis de la edad materna y del número de embarazos planeados. *Bol ECEMC: Rev Dismor y Epidemiol (V)* 2006; 6: 94-99 (ISSN: 0210-3893). http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf
2. Ley 14/2006 de 26 de Mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida. Publicada en el BOE nº 26 del 27 de Mayo de 2006.
3. Martínez-Frías ML. Editoriales: Esterilidad masculina y microdeleciones del cromosoma Y. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (19): 736-739.
4. Encuesta de Fecundidad, 1999. Instituto Nacional de Estadística. Demografía y Población. www.ine.es/daco/daco42/analisci/fecundi/notafec99.pdf
5. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad para el año 2004. Sociedad Española de Fertilidad. www.sefertilidad.com. Nombrado en Boletín de Sociedad Española de Fertilidad. Julio 2007.
6. Martínez-Frías ML. Técnicas de reproducción asistida y defectos congénitos: ¿Riesgo "teratogénico" o genético?. *Evid Pediatr* 2006; 2: 66.
7. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Do we have enough evidences to consider that infertility treatments may not be causally related with congenital anomalies in newborn infants? (Letter to the Editor) *BMJ* 2006; 17 Noviembre. <http://www.bmj.com/cgi/eletters/333/7570/665>
8. Schieve LA, Peterson HB, Meikle SF, Jeng G, Danel I, Burnett NM, Wilcox LS. Live-birth rates and multiple-birth risk using in vitro fertilization. *JAMA*. 1999 Nov 17;282(19):1832-8.
9. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med*. 2002 Mar 7;346(10):731-7.
10. Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Greisen G, Andersen AN. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10,362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. *Hum Reprod*. 2004 Feb;19(2):435-41.
11. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Andersen AN. Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Jan;83(1):75-84.
12. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review. *Hum Reprod*. 2005 Feb;20(2):328-38. Epub 2004 Nov 26. Review.
13. Nyboe Andersen A, Erb K. Register data on Assisted Reproductive Technology (ART) in Europe including a detailed description of ART in Denmark. *Int J Androl*. 2006 Feb;29(1):12-6. Review.

Teléfono del SITTE: **91 822 24 35**
Teléfono del SITE: **91 822 24 36**

POSTERS PRESENTADOS EN LA XXXI REUNIÓN DEL ECEMC, CELEBRADA EN BURGOS DURANTE LOS DIAS 24-25 DE OCTUBRE DE 2008

I. Sección: Aspectos clínicos

P.1

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA PROGRESIVA

C. Alonso Lencina¹, S. Iparraguirre Rodríguez¹,
I. Martínez Arbeloa¹, R. Portugal Rodríguez¹,
J. Suárez Fernández¹, C. De Frutos Martínez¹,
P. Aparicio Lozano^{1,2}.

¹Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Burgos.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

OBJETIVO:

Presentación de un caso clínico neonatal de osteogénesis imperfecta.

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS:

Madre sana, 22 años, primípara, fumadora. Gestación parcialmente controlada, en ecografía en la semana 18 se visualiza acortamiento e incurvación global de extremidades. Amenaza de parto prematuro en la semana 32. Cesárea a las 37 semanas de edad gestacional. Pesar 2/9. Reanimación tipo II. Somatometría al nacimiento: Peso 1.905 g. (<P3), talla 35 cm. (<<P3), perímetro cefálico 31 cm. (P10).

ANTECEDENTES FAMILIARES:

Consanguinidad familiar en segundo grado. Tía paterna con hipoacusia. Sobrino materno con paladar hendido.

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Macrocefalia relativa, *caput membranaceum* y huesos wormianos a la palpación del cráneo. Facies triangular. Puente nasal bajo. Blefarofimosis. Orejas de implantación baja. Escleras azuladas. Extremidades cortas e incurvadas, con manos y pies normales. Tórax estrecho. Hernia umbilical. Hidrocele bilateral.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

Serie ósea: osteopenia generalizada. Fractura de clavícula derecha. Costillas adelgazadas. Platispondilia. Fracturas bilaterales de fémur, tibia y peroné. **Ecografía craneal:** discreta dilatación del cuarto ventrículo. Núcleos caudados hipoecoicos. **Ecocardiografía:** comunicación interauricular tipo *ostium secundum*. **Hemograma y bioquímica:** normales. Metabolismo fosfocálcico: calcio 10,3 mg/dl, fósforo 5,9 mg/dl, fosfatasa alcalina 549 U/L, PTH 58,4 pg/ml, osteocalcina 4,84 ng/ml, 25-hidroxi-vitamina D 43,5 ng/ml, calcio en orina 6,6 mg/dl, cociente Ca/Cr en orina 0,66 mg/mg.

Cariotipo pendiente. Potenciales evocados auditivos de tronco encefálico pendientes.

COMENTARIOS:

En base a los hallazgos clínico-radiológicos, el diagnóstico de sospecha es Osteogénesis imperfecta tipo III, pendiente de confirmación ge-

nética. Desde el punto de vista clínico, en el período neonatal es preciso un adecuado control del dolor, con unas pautas sistemáticas de manipulación y un soporte nutricional adecuado. Se ha iniciado tratamiento con bifosfonatos estando pendiente de evaluar la eficacia en nuestro paciente.

P.2

MACRODACTILIA AISLADA EN RECIÉN NACIDO

A. Navarro¹, A. Sanchis^{1,3}, M. Escobar¹, A. Abeledo¹,
P. Aymerich¹, S. Talón¹, R. Llorens².

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr Peset. Valencia.

²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

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

La macrodactilia es el hipercrecimiento de los tejidos blandos y falanges de los dedos. Es una anomalía infrecuente, con una frecuencia en el ECEMC de 0,08/10.000 nacidos entre 1.980-2.007. La macrodactilia aislada, sin asociación a otras anomalías, tiene una frecuencia aún menor, de 0,04/10.000 nacidos durante dicho periodo. La afectación bilateral y de varios dedos es más frecuente que la unilateral y que la de un único dedo. Cuando están afectados varios dedos, suelen ser adyacentes y a veces, sindactílicos. Afecta más a varones, a las manos y al 2º dedo.

Aunque puede ser un defecto aislado, su detección en un paciente obliga al seguimiento e incluye diagnóstico diferencial con el Síndrome de Proteus, Klippel-Trenaunay-Weber, Neurofibromatosis y mosaico triploide.

Dentro de la macrodactilia aislada se diferencian 2 tipos con distinto comportamiento evolutivo.

1) La macrodactilia congénita simple es un trastorno esporádico, aislado, no heredado, en el que el dedo afectado es más grande al nacimiento y no crece desproporcionadamente con la edad. Supone el 10% de los casos de macrodactilia.

2) La macrodistrofia lipomatosa (ML) progresiva es también una alteración congénita no heredada, pero que presenta una tasa anormal de crecimiento postnatal, causando mayor disparidad entre el dedo afecto y los demás. Se caracteriza por incremento de todos los elementos mesenquimatosos de los dedos, con infiltración grasa de los tejidos blandos. Afecta a miembros superiores e inferiores, generalmente de forma unilateral, uno o dos dedos, más a menudo el 2º y el 3º dedo. Las áreas de predilección corresponden a las zonas inervadas por el nervio mediano y el plantar. Durante el crecimiento, el dedo se desvía dorsalmente y puede angularse en la falange distal. La tasa excesiva de crecimiento local cesa con la maduración ósea. Microscópicamente, el sobrecrecimiento se caracteriza por deposición de tejido adiposo y fibroso, con engrosamiento de los nervios. La etiología no se ha determinado. Se ha

implicado la acción local de factores de crecimiento o la ausencia local de inhibición de los mismos. Actualmente, tras el análisis de los casos confirmados histológicamente, se postula la disfunción de los nervios del sistema autónomo como la etiología más probable. El diagnóstico es clínico, radiográfico e histológico. La RMN demuestra la proliferación grasa (imágenes en T1) típica de la ML y la diferencia de los neurofibromas de la Neurofibromatosis y de la malformación linfática.

Ambas situaciones pueden requerir cirugía (acortamiento y amputación), dependiendo del trastorno funcional que provoquen, con mucho peor resultado en la ML por el mantenimiento de la excesiva tasa de crecimiento hasta la pubertad.

Presentamos un RN, producto de fecundación natural y gestación gemelar bicorial biamniótica. Exposición laboral materna a sustancias químicas. Fenotipo normal con macrodactilia del 2º dedo del pie derecho, sin marcas de bridas amnióticas. Ausencia de pigmentaciones anómalas. Crecimiento desmesurado del dedo durante la lactancia. La radiografía muestra aumento de falanges y partes blandas del 2º dedo.

P.3

APLASIA CUTIS CONGÉNITA DE LOCALIZACIÓN ABDOMINAL

R. Valle Pérez¹, A.M. García Sánchez¹, A. González Jimeno¹, R. Díaz Conejo¹, L. García Arroyo¹, M. Vivas¹, S. Pérez², A. Pantoja¹, F. Estévez¹, V. Félix Rodríguez^{1,3}, A. Ureta¹.

¹Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Servicio de Pediatría. Toledo.

²Cirugía Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Servicio de Pediatría. Toledo.

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

INTRODUCCIÓN:

La aplasia cutis congénita se caracteriza por ausencia congénita de áreas de piel en diferentes localizaciones (epidermis, dermis e incluso tejidos subyacentes). Es una entidad rara, su incidencia se estima en 3/10.000 recién nacidos vivos. Puede tener cualquier localización, la más frecuente en el cuero cabelludo. Se presenta de forma aislada o asociada a otros defectos congénitos. Las características y morfología de las lesiones cutáneas son muy variables.

La etiología es desconocida, aunque se han planteado diversas hipótesis: existencia de adherencias del amnios, infecciones intrauterinas, alteraciones vasculares placentarias y defectos del tubo neural. Se relaciona con factores como edad materna, nº de embarazos, traumatismos intrauterinos, antecedentes de radiación. El diagnóstico es fundamentalmente clínico. El tratamiento, en caso de lesiones de pequeño tamaño es antibioterapia tópica y curas oclusivas, suelen reepitalizar en 1-3 meses dejando una cicatriz atrófica. En lesiones de mayor tamaño se recurre a intervención quirúrgica precoz con colgajos.

La clasificación de Frieden divide la aplasia cutis congénita en 9 grupos diferenciados:

1. Sin anomalías asociadas. Generalmente lesión única en cuero cabelludo.
2. Con anomalías en los miembros: línea media de cuero cabelludo; solitaria o múltiple; S. Adams Oliver.

3. Asociada a nevus epidérmico y/o anomalías neurológicas u oftalmológicas.

4. Malformaciones asociadas (meningocele, angiomas leptomenínges, onfalocelo, gastrosquisis), suele localizarse a nivel de abdomen, lumbar, cuero cabelludo.

5. Asociada a feto papiráceo o infarto placentario, puede presentarse con bandas fibrosas en extremidades. Localización: abdomen, cuero cabelludo, extremidades; generalmente lesiones simétricas y múltiples de morfología lineal o estelar.

6. Asociada a epidermólisis bullosa o atresia gastrointestinal.

7. Localizada en extremidades sin otra malformación asociada.

8. Producida por teratógenos: Metimazol (cuero cabelludo, ano imperforado), Varicela y otros.

9. Asociada a síndromes malformativos: Trisomía 13, 4p-, displasia dérmica focal facial, síndrome oculocerebral cutáneo, hipoplasia dérmica focal, disrupción por bandas amnióticas.

CASO CLÍNICO:

Varón de 39 semanas de gestación, sin antecedentes familiares de interés. Embarazo gemelar, monocorial biamniótico. Fallecimiento de su gemelo a la semana 16. Exploración normal, salvo dos lesiones de contornos irregulares, no exudativas, que translucen la red capilar subyacente, de 5x5 cm. la derecha y 5x3,5 cm. la izquierda, en ambos flancos de abdomen. **Exploraciones complementarias** normales, salvo CIA tipo *ostium secundum* y estenosis fisiológica de rama pulmonar izquierda. En la placenta, se objetiva una lesión quística que pudiera ser el gemelo papiráceo (no hay anatomía patológica).

Evolución: a su ingreso en planta se instaura tratamiento antibiótico tópico, presentando en los días posteriores reepitelización progresiva.

CONCLUSIONES:

Nuestro caso, de localización abdominal, es poco frecuente. Debe estar incluido dentro del tipo 5 de Frieden que se asocia a feto papiráceo, lo que da lugar al paso de material trombotoplastico produciendo secundariamente episodios isquémicos.

En la exploración física de la aplasia cutis hay que prestar especial atención al desarrollo de otras estructuras derivadas del ectodermo: uñas, cabello, SNC y descartar otras malformaciones asociadas.

Se debe iniciar un tratamiento precoz de las lesiones y su posterior seguimiento.

P.4

FETO ACÉFALO ACARDIAS

J.L. Pérez Fernández^{1,2}, I. Serna Guerediaga¹, A. Aguirre Unceta Barrenechea¹, A. Aguirre Conde¹, I. Echaniz Urcelay¹, A. Pérez Legorburu¹.

¹Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto. Bilbao.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El feto acardias es una fetopatía letal y rara que ocurre en 1/35.000 nacimientos y en un 60-70 % de los casos se acompaña de acefalia.

Generalmente ocurre en embarazos gemelares monocigóticos, aunque se han descrito casos en gestaciones únicas, gemelares monoco-

riales dicigóticas e incluso en triples, secuencia (TRAP). En un caso se ha asociado esta malformación con el uso de Primidona.

Existen varias teorías para explicar la patogénesis de esta fetopatía:

- Transfusión feto-fetal por anastomosis en la placenta del tipo Arterio-Venosas, Arterio-arteriales, Venovenosas; donde uno de los gemelos dominaría vascularmente al otro, invirtiendo el flujo y llegando al receptor la sangre baja en nutrientes, hipóxica e hipercápnica, con lo que los órganos más sensibles a la hipoxia y alejados de las ilíacas primitivas, sufrirían una necrosis isquémica.
- Asimetría en el desarrollo de las porciones de la placenta.
- Otros factores: alteraciones metabólicas e inmunológicas en la madre (anemia, < presión oncótica, hipoproteinemia...).
- El gemelo acardio sería anormal (alteración cromosómica, arteria umbilical única) y tendría un aborto espontáneo de no ser por la presencia de su hermano.

CASO CLÍNICO:

Antecedentes familiares y personales: Madre sana de 37 años, tercera gestación, ha tenido un hijo sano y posteriormente un aborto espontáneo con legrado. El embarazo actual es gemelar, espontáneo, monocorial biamniótico, siendo realizado el control prenatal en una consulta privada. En la semana 31 se le realiza el diagnóstico de feto acardias, con función cardíaca normal en el gemelo donante. El parto comenzó de forma espontánea, y fue por vía vaginal a las 31 semanas.

Exploración física: Feto polimalformado con un peso de 1.270 g., presentando ausencia de polo superior y del corazón. El abdomen deforme está constituido por abundante tejido fibromixoides. Las extremidades inferiores son deformes con muslos engrosados, pie derecho muestra tres dedos, el izquierdo dos y fusionados. El pene es hipoplásico.

En la **radiografía** se puede identificar una estructura rudimentaria de la columna, pelvis, fémures y tibias

Cariotipo: 46, XY normal.

Necropsia: Carece de la porción cefálica y cavidad torácica. Se identifica la columna vertebral con un desarrollo parcial, y una sección de intestino. Los riñones y testículos intraabdominales no presentan alteraciones reseñables.

CONCLUSIONES:

El gemelo donante tiene una alta mortalidad perinatal, aproximadamente de un 50-70%. El feto acardias acéfalo se puede considerar como la complicación más grave de la secuencia de la transfusión feto-fetal.

Bibliografía:

- J. Torres Borrego, J. Guzmán Cabañas, J.E. Arjona Berral, A. Acosta Collado y A. Romanos Lezcano. Acardius acephalus. Descripción de un caso. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 346-349.
- K. Benirschke. Abnormalities of the Human Placenta. *Neo Reviews*. September 2005; 6,9: 414-423
- J. D. Yeast. Polyhydramnios/ Oligohydramnios in Twin Pregnancy. *Neo Reviews*. June 2006. 7,6 : 305-309.
- J. Siles Cadillá; M. Díaz-Tamayo Saco; M. Cabrera Morales; I. Bustos Valles; M.J. Fobelo; J. Miralles Sanchis. Feto acéfalo-acardio: A propósito de un caso. II Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica.
- Y. C. Seng, V. S. Rajadurai. Twin-twin transfusión síndrome: a five year review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: 168-170.

P.5

DISCINESIA CILIAR PRIMARIA DE PRESENTACIÓN NEONATAL

M. Galán Mercado¹, M.V. Esteban Marfil^{1,5}, N. Martínez Espinosa¹, M. Cubero Sanchez², A. Escribano Montaner³, M. Armengot Carceller⁴.

¹Sección de Neonatología, y ²Sección de Neumología Infantil. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría.

Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

³Sección de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría.

Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Valencia.

⁴Servicio de ORL. Hospital General Universitario.

Facultad de Medicina. Valencia.

⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

FUNDAMENTOS Y OBJETIVOS:

La discinesia ciliar primaria (DCP) es un trastorno de la motilidad ciliar con o sin alteraciones en la ultraestructura del cilio, que desencadena alteraciones en la función de barrido ciliar, asociándose en el 50% de los casos a situs inversus (variante del síndrome de Kartagener). Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva de baja frecuencia. Las técnicas diagnósticas se basan en estudios de transporte mucociliar nasal y ultraestructura ciliar por microscopía electrónica.

CASO CLÍNICO:

Recién nacido sin antecedentes familiares ni perinatales de interés. Padres no consanguíneos. Ingresó a las 48 horas de vida, en la Unidad de Neonatología, por distrés respiratorio moderado y tonos cardíacos desplazados a la derecha. En la **radiografía de tórax** se aprecian infiltrados en ambos lóbulos superiores y atrapamiento aéreo bilateral, junto con situs inversus totalis sin cardiopatía estructural objetivable en ecocardiografía. **Ecografía abdominal:** hígado en hipocondrio izquierdo y bazo en hipocondrio derecho de forma y tamaño normales. Vejiga y riñones sin alteraciones. **TAC torácico:** imágenes sugerentes de atelectasias.

Con sospecha clínica de DCP (variante del síndrome de Kartagener), se realiza estudio de batido ciliar que muestra cilios con movilidad muy reducida: 2Hz (normal mayor o igual a 10Hz); y estudio de la ultraestructura ciliar en muestra de biopsia de mucosa nasal, que evidencia un déficit casi total de dineína, con déficit parcial de los brazos externos y total de los brazos internos.

Se inicia terapia con cambios posturales y fisioterapia respiratoria, precisando oxigenoterapia domiciliar hasta el mes y medio de vida, momento en que pudo ser retirada. Actualmente, al año de vida, persisten roncus y ruidos transmitidos de vías altas a la auscultación, con desarrollo psicomotor y ponderoestatural normales. Hasta el momento, no ha presentado sobreinfecciones ni reagudizaciones respiratorias.

CONCLUSIONES:

- 1.) La DCP debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial del distrés respiratorio neonatal de causa desconocida, ya que solo en el 50% de los casos se asocia a situs inversus.
- 2.) En nuestro caso, el alto índice de sospecha inicial ha conducido a un diagnóstico temprano, mejorando el pronóstico del paciente, ya que la fisioterapia respiratoria regular y el tratamiento antibiótico precoz de las infecciones respiratorias son las mejores medidas para prevenir el daño pulmonar permanente.
- 3.) Al tratarse de una enfermedad autosómica recesiva, el diagnóstico adecuado nos ha permitido informar a los padres del riesgo de transmisión de la enfermedad en futuros embarazos.

P.6**TERATOMA CONGÉNITO CEREBRAL**

A. González Jimeno¹, M.D. Sánchez-Redondo¹, A. Pantoja¹, R. Valle¹, C.M. Martín¹, P. Navas¹, M. Güemes¹, C. Villalba¹, V. Félix Rodríguez^{1,2}, A. Ureta¹.

¹Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Servicio de Pediatría. Toledo.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

Los tumores congénitos intracraneales se definen como los presentes dentro de los 28 días después del nacimiento. Son poco frecuentes y representan el 0,5-1,5% de todos los tumores cerebrales pediátricos. Su localización (60% supratentoriales), comportamiento biológico, respuesta al tratamiento y tipos histológicos se diferencian respecto a niños de mayor edad. Su frecuencia ha aumentado en los últimos 20 años posiblemente por el desarrollo de las técnicas de imagen (ecografía, RM, TAC), que han contribuido a un tratamiento precoz y un aumento de la supervivencia. Permiten distinguir tumores potencialmente curables (papiloma de plexos coroideos) de los de evolución tórpida (teratoma, PNET) en los que el tumor reemplaza al parénquima cerebral. Aunque la RM es una herramienta útil en el diagnóstico de anomalías localizadas en el SNC, por la mayor resolución de sus imágenes, el diagnóstico definitivo es histológico.

Ante una lesión intracraneal en ecografía prenatal debemos realizar diagnóstico diferencial entre teratoma, astrocitoma, ependimoma, malformaciones vasculares, quistes del plexo coroideo o hemorragia. El teratoma congénito localizado en el SNC es el segundo en frecuencia tras el sacrocociggeo, pero responsable del 5-20% de las muertes secundarias a neoplasias en este grupo de edad. Se presentan como tumores masivos (que reemplazan el parénquima cerebral normal causando macrocefalia): pequeños, que producen hidrocefalia, extensos, que se extienden a órbita o cuello, o hallazgos postmortem en autopsias de feto muerto. Otras veces causan distocia en el momento del parto o aumento del tamaño uterino en relación con la edad gestacional y polihidramnios.

Se pueden localizar en hemisferios cerebrales, 3º ventrículo y región pineal (debido al crecimiento del tumor, es prácticamente imposible determinar el sitio exacto donde se inició la lesión). El tumor reemplaza al tejido cerebral normal en 1/3 de los casos: tejido maduro de tres líneas celulares e inmaduro derivado de elementos neurogliales. Encontramos áreas sólidas, quísticas con/sin calcificaciones, a menudo con destrucción de la estructura cerebral.

Defectos congénitos asociados: proptosis, paladar hendido, labio leporino, anencefalia e hidrocefalia. El único tratamiento efectivo sería la excisión quirúrgica en tumores pequeños.

CASO CLÍNICO:

Varón nacido a la 28 semana de gestación, de padres sanos, no consanguíneos. Embarazo sin patología intercurrente ni teratógenos conocidos, bien tolerado y controlado. Desde la semana 28, la **ecografía** muestra masa hiperecogénica cerebral, multilobulada, de 45x53 mm. de diámetro, que afecta fundamentalmente a línea media, desplaza y comprime estructuras cerebrales, con quistes en su interior. Hidrocefalia comunicante, ventrículo lateral derecho de 21 mm. El **ecodoppler** muestra flujo en su interior. Parto espontáneo, nace bradicárdico, sin esfuerzo respiratorio. Somatometría: peso 1.595 g. (P50-75), talla 43 cm. (P97), perímetro cefálico 36 cm. (>P97). Destaca en la exploración macrocefalia, marcada dehiscencia de suturas y fontanelas am-

pliamente abiertas y llenas. Mal estado general, cianosis generalizada, respiración tipo gasping. Fallece a las 4 horas de vida.

El **estudio necrópsico** muestra teratoma inmaduro de 8x6,5 cm. y 91,2 g. de peso, que produce dilatación de ventrículos laterales. Resto del estudio anatomopatológico sin interés.

CONCLUSIONES:

El teratoma intracraneal congénito es muy poco frecuente y presenta una alta mortalidad atribuida al retraso a la hora del diagnóstico y a la agresividad del tumor. El pronóstico empeora con el mayor tamaño del tumor y la menor edad gestacional. La mayoría de pacientes mueren antes o inmediatamente después del nacimiento. Ni el diagnóstico prenatal (generalmente realizado no antes del 3º trimestre) ni la cesárea mejoran el pronóstico, al ser las lesiones extensas con destrucción o reemplazo de la estructura cerebral normal. Si el tumor se diagnostica antes de la 24 semana de gestación, en la información a los padres se debería incluir la posibilidad de interrumpir el embarazo, dado que el pronóstico vital y neurológico en estos casos es malo.

P.7**SÍNDROME DE AGIRIA-PAQUIGIRIA: A PROPÓSITO DE UN CASO**

N. Campo Fernández¹, B. Bello Martínez¹, R. Velasco Zúñiga¹, A.I. Beltrán Pérez¹, R. Cancho Candela², C. Alcalde Martín¹, F. Centeno Malfaz^{1,3}.

¹Servicio de Pediatría.

Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

²Servicio de Pediatría. Hospital Río Carrión. Palencia.

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

INTRODUCCIÓN:

Presentamos el caso de una recién nacida sin antecedentes familiares de interés, con padres no consanguíneos (3º/3 y un aborto previo).

Antecedentes personales: embarazo controlado normal, parto inducido a las 33+4 SEG por CIR: peso 1.570 g. (<p3); talla 38 cm. (<p3); PC 25 cm. (<<p3).

A la exploración física destaca microcefalia, frente prominente y estrecha, estrechamiento bitemporal, filtrum largo, labio superior prominente y micrognatia. La niña presenta desde el nacimiento crisis predominantemente tónicas y alguna clónica que se controlan inicialmente con fenobarbital. Posteriormente desarrolla un cuadro de epilepsia refractaria, añadiéndose al tratamiento sucesivamente ácido valproico, vigabatrina y levetiracetam, sin llegar a controlarse totalmente en ningún momento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Ecografía cerebral inicial en la que se aprecia dilatación de astas occipitales de ventrículos laterales de 7 mm.; **RMN** (5 días de vida) con patrón de lisencefalia tipo agiria-paquigiria con verticalización de Silvios; **EEG** con frecuente actividad paroxística intercrítica de puntas y ondas agudas multifocales y asíncronas de predominio occipital, sin hipsarritmia; tóxicos en orina negativos; serología de CMV y toxoplasma negativas; **fondo de ojo** y **PEATC** normales; LCR (bioquímica, cultivo y PCR para virus neurotrópicos) negativo; **ecocardiograma** normal; **ecografía abdominal** normal; **cariotipo** 46,XX normal. **Estudio molecular** (FISH) descarta delección de la región 17p13.3.

A los 6 meses de vida comienza con espasmos de flexión y presenta EEG compatible con hipsarritmia (síndrome de West) por lo que se instituye tratamiento con ACTH.

Actualmente tiene 13 meses, mantiene crisis diarias tipo espasmos en flexión y clonias faciales junto con un importante retraso psicomotor (regular contacto con entorno, sonrisa al tacto, no prensión voluntaria), patrón motriz de parálisis cerebral tipo atónico, deglute aceptablemente y estreñimiento severo. En tratamiento con ACTH en pauta descendente, a. valproico, vigabatrina, levetiracetam, noiafrem y estimulación precoz.

DISCUSIÓN:

El síndrome de agiria-paquigiria o Miller-Dieker es una enfermedad congénita y a veces hereditaria, en la que se altera la migración neuroblástica de las células y conduce hacia una lisencefalia caracterizada por la ausencia de circunvoluciones en la corteza cerebral que van desde agiria (ausencia total) hasta paquigiria (pocos surcos con circunvoluciones de gran tamaño). Produce retraso psicomotor, parálisis cerebral infantil, microcefalia y otros rasgos faciales dismórficos, convulsiones refractarias al tratamiento que suelen debutar como síndrome de West, falta de regulación de la temperatura, rechazo al alimento, apneas y en general una menor esperanza de vida.

El diagnóstico de sospecha es clínico y se confirma con pruebas de imagen que demuestran las malformaciones cerebrales asociadas. El estudio citogenético permite el diagnóstico de la mitad de los casos. Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, la mayoría se debe a una delección en el gen LIS1 del brazo corto del cromosoma 17, aunque también hay casos de cromosoma 17 en anillo.

No hay tratamiento curativo, sólo sintomático y el pronóstico es nefasto.

P.8 HIPERTRICOSIS CONGÉNITA GENERALIZADA ASOCIADA A HIDRONEFROSIS BILATERAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Villa¹, D. Conejo¹, A. Fernández de Valderrama¹, J. Suárez¹, C. De Frutos¹, P. Aparicio^{1,2}.

¹Complejo Asistencial de Burgos. Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Burgos.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

La incidencia de hipertricosis congénita no se encuentra descrita y engloba una serie de patologías. En un caso de hipertricosis generalizada congénita se han de estudiar síndromes asociados, enfermedades de depósito, genodermatosis, tóxicos durante el embarazo e hipertricosis lanuginosa-universal aislada.

CASO CLÍNICO:

Antecedentes: Recién nacido a término varón con somatometría adecuada para su edad gestacional. La gestación es controlada; sin exposición a tóxicos ni fármacos; cursa con normalidad, salvo detección de hidronefrosis grave bilateral en la semana 32. El parto es eutócico inducido por preclampsia. Antecedentes familiares sin interés.

Exploración: Al nacimiento presenta hipertricosis generalizada con vello fino, largo y negro de predominio en espalda y extremidades, respetando palmas y plantas. Fenotipo peculiar con facies tosca, frente amplia, cuello corto, hipertelorismo, cejas gruesas, fontanela ante-

rior amplia, orejas de implantación baja, nariz corta con raíz ancha, masas abdominales palpables en ambos flancos, falanges de primeros dedos hipoplásicas. Tono y actitud normal. Resto de exploración normal.

Pruebas complementarias: Hemograma, bioquímica, despistaje metabólico normal. **Pruebas funcionales:** renal, hipofisiario, suprarrenal, tiroideo, gonadal normales. **Ecografía craneal y serie esquelética** normal. **Ecografía abdominal:** ambos riñones de 70 mm.; el derecho con pelvis de 25 mm.; ambos presentan pérdida de diferenciación córtico-medular. **Cisteureterografía miccional** normal. **Ecografía cardiaca:** foramen oval permeable con shunt izquierda-derecha. **Estudio oftalmológico:** hipertelorismo, sin otras alteraciones.

Evolución: Presenta normalidad clínica durante el ingreso; con persistencia generalizada del vello con desprendimiento parcial. Pendiente de estudio de cariotipo de alta resolución y de consulta de Dismorfología.

CONCLUSIÓN:

Lo particular de nuestro caso es la asociación con hidronefrosis bilateral y el fenotipo peculiar, que nos hace sospechar la existencia del síndrome de Schinzel-Giedion; descritos 34 casos hasta agosto de 2008 en la base de datos de Orphanet.

II. Sección: Aspectos clínicos con potenciales factores ambientales

P.9

APLASIA DE TIBIA, FÉMUR BÍFIDO Y ECTRODACTILIA: ¿UN NUEVO CASO DE SÍNDROME DE GOLLOP-WOLFGANG?

M.S. Hoyos Vázquez¹, M.S. Vázquez García^{1,3}, F. Doñate Pérez², E. Bermejo Sánchez^{3,4}.

¹Servicio de Pediatría y ²Servicio de Cirugía ortopédica y Traumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete.

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

⁴Sección de Epidemiología-Genética del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

INTRODUCCIÓN:

La aplasia de tibia, el fémur bífido y la ectrodactilia son alteraciones esqueléticas que han sido descritas en el síndrome de Gollop-Wolfgang. Presentamos el caso de una paciente de nuestro servicio que podría estar afectada de este raro trastorno.

CASO CLÍNICO:

Recién nacida mujer fruto de la tercera gestación tras FIV de una madre de 40 años sana. Un aborto y un embarazo ectópico previos. Padre sano, no cosanguinidad. Embarazo controlado con serologías habituales negativas y rubéola inmune, que finaliza mediante cesárea en semana 35+2 por riesgo de pérdida del bienestar fetal. Diagnosticada en tercer trimestre de CIR tipo II, hidramnios y displasia ósea en extremidades izquierdas, confirmada con RMN fetal. Apgar 7-9. Somatometría: PRN: 1.830 g. (p10-25), LRN: 43 cm. (p10-25), PC: 31 cm. (p50). Al nacimiento presenta mano izquierda hendida con antebrazo apa-

rentemente normal. Pierna izquierda con prominencia ósea medial distal y sospecha de aplasia de tibia. Pie izquierdo equinovaro.

Exámenes complementarios: **Cariotipo:** 46,XX (550 bandas), realizado en el ECEMC. **Ecocardiograma al nacimiento:** dilatación del seno coronario por persistencia de VCSI, estenosis de rama pulmonar izquierda, foramen oval permeable y posible arteria subclavia derecha aberrante. **Ecografía cerebral:** normal. **Ecografía abdominal:** normal. **Rx. Tórax:** Enfermedad de membrana hialina moderada. **Serie ósea:** Mano izquierda: fusión parcial del 3º y 4º metacarpiano. Extremidad inferior izquierda: Fémur bífido con exostosis de gran tamaño en segmento medio de la diáfisis femoral. Aplasia tibial. Presencia de 4 metatarsianos.

Evolución: Al año de vida se realiza amputación de miembro inferior izquierdo, adaptándose prótesis dos meses después, con la que camina precisando escaso apoyo. En la actualidad tiene 17 meses.

DISCUSIÓN:

El síndrome de aplasia tibial-ectrodactilia o Síndrome de Gollop-Wolfgang es un trastorno raro del que se estima una frecuencia de aproximadamente 1 de cada 1.000.000 de nacimientos. Se desconoce la causa. En la mayoría de los casos se describe un patrón de herencia autosómica recesiva, con afectación de hermanos y padres consanguíneos, aunque se describen casos de herencia autosómica dominante con penetrancia reducida. Presenta expresividad variable pudiendo encontrar aplasia bilateral de tibias con manos y pies hendidos, o fenotipos con afectación escasa como hipoplasia del 1º dedo de los pies. Algunos autores incluyen como malformación asociada el fémur bífido, aunque cabe destacar que Gollop la incluye como rasgo característico de este síndrome. Recientemente se describe que los locus 1q42.2-q43 y 6q14.1 desempeñan un papel en esta enfermedad, apoyando la hipótesis de una herencia digénica.

P.10

SÍNDROME FEMORAL FACIAL: PRESENTACIÓN DE UN CASO

N. Martínez Espinosa¹, M.V. Esteban Marfil^{1,2}, M. Gálan Mercado¹, J. de la Cruz Moreno¹.

¹Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El Síndrome Femoral Facial (FFS) o Síndrome de Hipoplasia Femoral Facies Inusual (FHUFS) fue descrito por primera vez por Daent et al. en 1.975. Es una rara entidad caracterizada por la asociación de hipoplasia femoral y anomalías faciales, aunque también puede presentar otros defectos. El diagnóstico es clínico, desconociéndose hasta la fecha su etiología. En el ECEMC se han diagnosticado 2 casos entre 2.356.979 nacimientos, lo que equivale a una prevalencia mínima de 0,08 por cada 100.000 en nuestra población. Presentamos un caso de FFS diagnosticado al nacimiento y su evolución hasta el momento actual.

CASO CLÍNICO:

Recién nacido a término varón. Primera gestación de madre sana de 30 años de edad, producto de ICSI por oligoastenospermia paterna, sin antecedentes familiares de interés. El embarazo cursó sin patología, salvo colestasis gestacional, finalizando en cesárea a las 38 semanas por presentación podálica. Apgar: 7/8/9. Peso al nacimiento

2.040 g., talla 43 cm. y perímetro craneal 33 cm. Al examen físico destacan **anomalías craneo-faciales:** fisuras palpebrales de inclinación ascendente, nariz corta con punta ancha, *filtrum* largo, labio superior fino, orejas de implantación baja con hipoplasia de lóbulo, así como secuencia de Pierre-Robin con microrretrognatia, fisura palatina en U y glosoptosis; y **anomalías esqueléticas:** hipoplasia escapular, clinodactilia de 5º dedo de ambas manos por acortamiento de falange media, luxación de cadera izquierda, acortamiento de ambos fémures con incurvación del derecho, pies equinovaros no reductibles, sindactilias parciales entre 2º-3º y 4º-5º dedos de pie izquierdo y 4º-5º dedos de pie derecho. Presentaba también criptorquidia bilateral con visualización de testes en canal inguinal por ecografía. Se realiza ecocardiograma, ecografía cerebral y abdominal, FO, PEATC, cariotipo de alta resolución del ECEMC, todo ello con resultado normal. Actualmente 20 meses de edad, con talla y peso por debajo del percentil 3. Se ha sometido a diversas intervenciones quirúrgicas para corrección de alteraciones esqueléticas y presenta un desarrollo psicomotor normal con excepción de los hitos motores influidos por sus anomalías ortopédicas.

DISCUSIÓN:

La gran mayoría de los casos publicados son esporádicos, es decir, no hay aumento de recurrencia familiar. El antecedente materno de diabetes se ha visto con frecuencia relacionado con este cuadro. Varios autores han planteado la hipótesis de una causa genética multifactorial cuya interacción con algún factor ambiental produciría el síndrome anteriormente descrito. En el caso clínico que presentamos llama la atención el antecedente de FIV-ICSI.

III. Sección: Alteraciones cromosómicas

P.11

MALFORMACIONES DE LA VÍA URINARIA ASOCIADAS A VARIANTE DEL SÍNDROME DE KLINEFELTER

S. Iparragirre Rodríguez¹, G. de la Mata Franco¹, C. Alonso Lencina¹, P. Aparicio Lozano^{1,2}.

¹Complejo Asistencial de Burgos. Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Burgos.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El Síndrome de Klinefelter es una de las alteraciones de los cromosomas sexuales más frecuente en humanos, afectando 1/500-1.000 recién nacidos varones. La presencia de un cromosoma X de más, es el factor etiológico fundamental del Síndrome de Klinefelter, si bien el número de cromosomas X es variable. Aunque el tipo más frecuente es el 47, XXY (80%) se han observado otras variantes con menor frecuencia, como por ejemplo la 48, XXXY (1/17.000-50.000) y 49, XXXXY (1/85.000-100.000). Los varones que son poli-X (sobre todo con más de dos X) presentan un marcado hipogonadismo, criptorquidia, retraso mental, cociente intelectual entre 40 y 60, dismorfia facial y alteraciones esqueléticas. Existe también un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes y neoplasias.

Presentamos el caso de un varón de 7 años con síndrome de Klinefelter asociado a malformación de la vía urinaria no descrita en la revisión bibliográfica realizada.

CASO CLÍNICO:

Niño de 7 años nacido en Rumanía y residente en España desde hace 8 meses. Antecedentes de criptorquidia bilateral y retraso en las habilidades motoras, del lenguaje y aprendizaje. Ingresó por bronconeumonía y en la exploración se evidencia fenotipo peculiar con: cabello de implantación baja, hipertelorismo, apéndice preauricular derecho, pabellones auriculares largos y de implantación baja, *pterygium colli*, clinodactilia bilateral, *cubitus valgus*, hipogenitalismo: pseudomicropene y testes de pequeño tamaño en conducto inguinal. Se realiza estudio con ecografía abdominal, renograma isotópico, radiografía de mano, sistemático de sangre, perfil tiroideo y cariotipo.

Radiografía de mano izquierda: edad ósea de 6 años, clinodactilia y desviación ósea del 3º, 4º y 5º dedos hacia el lado cubital.

Ecografía abdominal: riñón derecho de tamaño y morfología normal con leve ectasia pielocalicial; el riñón izquierdo está aumentado de tamaño a expensas de una hidronefrosis grave con disminución del grosor cortical de aproximadamente 0,5 cm. y diámetro de la pelvis renal de unos 4,5 cm.

Renograma isotópico: riñón derecho normal. Hidronefrosis izquierda, probablemente por estenosis de la unión pieloureteral, con patrón obstructivo y signos de repercusión parenquimatosa.

Sistemático de sangre y perfil tiroideo: sin alteraciones.

Cariotipo de sangre periférica: 48, XXXY, variante del síndrome de Klinefelter.

CONCLUSIONES:

Presentamos un caso con una variante del Síndrome de Klinefelter asociado a una ureterohidronefrosis, que no hemos encontrado descrita en la literatura consultada, lo que nos lleva a proponer la búsqueda de malformaciones renales en pacientes con Síndrome de Klinefelter.

P.12

CROMOSOMA 3 CON PATRÓN DE BANDAS CAÓTICO EN UN PACIENTE CON RETRASO MENTAL

M.L. Martínez-Fernández^{1,2}, L. Rodríguez^{1,2}, T. Liehr³, K. Mrasek³, M.L. Martínez-Frías^{1,2,4}.

¹Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España.

³Institut für Humangenetik und Anthropologie, Friedrich Schiller Universität Jena, Germany.

⁴Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España.

INTRODUCCIÓN:

Los reordenamientos cromosómicos complejos (CCRs, de sus siglas en inglés) se definen como alteraciones cromosómicas estructurales que implican tres o más puntos de rotura en un sólo cromosoma o en varios cromosomas. Su clasificación se basa en el tipo de herencia, ya sea familiar o "de novo", en el número de puntos de rotura o en el número de cromosomas implicados en el CCR.

Los CCRs son poco frecuentes y en la mayoría de los casos implican a varios cromosomas (intercromosómicos). De hecho, sólo existen 8 casos publicados de CCR involucrando a un solo cromosoma con cuatro o más puntos de rotura (intracromosómicos). Este tipo de CCRs se relaciona con diferentes grados de retraso mental, así como con defectos congénitos. Su efecto va a depender del lugar donde hayan ocurrido los puntos de rotura, de si se han producido pequeñas deleciones o duplicaciones de material cromosómico, y si se produce la disrupción, activación o inactivación de genes localizados, o incluso cercanos, a los puntos de rotura.

Presentamos el caso de un paciente con retraso mental que presenta un CCR intracromosómico de un cromosoma 3, en el que se han localizado al menos cinco puntos de rotura.

CASO CLÍNICO:

El paciente es un varón de 30 años de edad, producto de una segunda gestación de padres sanos y no consanguíneos. El parto fue espontáneo en la semana 42. A las pocas horas del nacimiento sufrió un episodio de hipoxia, sin causa aparente, que requirió tratamiento con oxígeno. En su evolución mostró retraso psicomotor.

ESTUDIOS EN EL LABORATORIO DEL ECEMC:

A los 30 años de edad, es referido al ECEMC para estudio citogenético de alta resolución (550-850 bandas) por retraso mental y un cariotipo previo con una inversión paracéntrica de un cromosoma 3, con puntos de rotura en p12-q32. El estudio citogenético de alta resolución en el ECEMC reveló un cromosoma 3 con un patrón de bandas caótico, descartándose la inversión previamente diagnosticada. La alteración del paciente se había producido "de novo", dado que el cariotipo de los padres fue normal. La aplicación de técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) con las sondas específicas de las regiones subtelo méricas del cromosoma 3 (3p/3q), mostraron ambas señales en posición correcta. El FISH con Whole Chromosome Painting (WCP) del cromosoma 3, mostró ambos cromosomas marcados homogéneamente, demostrando la naturaleza intracromosómica del reordenamiento y excluyendo que otros cromosomas estuvieran implicados. Además, se aplicaron técnicas de "Multicolour-banding" FISH, que pusieron de manifiesto la presencia de cinco puntos de rotura en el cromosoma 3 reordenado, lo que nos ha permitido postular los diferentes pasos que han podido generar el patrón de bandas observado en el CCR del cromosoma 3. En primer lugar un fragmento del brazo corto de un cromosoma 3 normal (p25.2-p21.1), se insertó en su brazo largo, a nivel de la banda q13.3. Y en segundo lugar el fragmento del cromosoma 3 comprendido entre las bandas q24 y q26.32 se insertó, de forma invertida, a nivel de la banda q13.3.

CONCLUSIÓN:

Los CCRs son muy difíciles de descifrar y pueden ser interpretados como teniendo una alteración cromosómica diferente, que fue lo que ocurrió en este paciente. Esto demuestra la utilidad de trabajar con cromosomas de alta resolución que, en este caso, dio la primera pauta sobre el diagnóstico de esta alteración. Del mismo modo, la aplicación de técnicas de citogenética molecular, como FISH y "Multicolour-banding" FISH, son esenciales para caracterizar correctamente los rearrreglos cromosómicos complejos, como los del caso que se presenta. En el cromosoma 3 de este paciente, a pesar de presentar al menos cinco puntos de rotura, aparentemente no hubo ni pérdida ni ganancia de material cromosómico. Cabe la posibilidad de que su retraso mental pueda ser debido a desequilibrios genómicos, reordenamientos crípticos o al cambio de la localización y/o orientación de los genes translocados en los puntos de rotura del CCR, pero también consecuencia del episodio de hipoxia que tuvo al nacer.

P.13**RETRASO DE CRECIMIENTO Y FENOTIPO PARTICULAR**

A.M. Cueto González^{1,5}, M. Arellano Pedrola¹,
R. Puigarnau Vallhonrat¹, E. Triviño Palomares²,
I. Cuscó Martí^{3,4}, L. Pérez Jurado^{3,4,5}, A. Moral García^{1,4}.

¹Servicio de Pediatría y ²Sección de Citogenética. Hospital Mútua de Terrassa. Barcelona.

³Unitat de Genètica de la Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

⁵Programa de Medicina Molecular y Genética. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

INTRODUCCIÓN:

Paciente de sexo femenino de 3 años y 10 meses que ha estado controlada en nuestro centro desde el período neonatal por retraso global del desarrollo y retraso del crecimiento.

ANTECEDENTES FAMILIARES:

Padres sanos, no consanguíneos. Como únicos antecedentes a destacar el padre recibió tratamiento con hormona de crecimiento de los 10 a los 12 años (no aportan informes). Talla actual del padre 164 cm. y de la madre 162 cm.

ANTECEDENTES PERSONALES:

Primera gestación de una madre de 19 años. En las ecografías prenatales se objetivó un retraso de crecimiento intrauterino armónico desde el 2º trimestre acompañado por oligoamnios moderado. Se realizó amniocentesis con resultado 46,XX (normal). Cesárea electiva a las 37º SG con peso al nacer 1.770 g. (-800g <<p3), longitud 40,5 cm. (-5,5cm. <<p3) y perímetro cefálico 29 cm. (-2 cm. <<p3). pH cordón 7,35/7,37. Apgar 9/10.

- **En la Unidad Neonatal** se solicitó: serie esquelética: normal, ecografía transfontanelar: normal, ecografía abdominal: normal y cariotipo de alta resolución: 46,XX (normal).
- Por el retraso pondoestatural mantenido, el servicio de **Endocrinología pediátrica** realizó estudio hormonal: normal y edad ósea: con un decalaje a los 10 meses de vida con osificación <3 meses.
- Es valorada y controlada por **Neuropediatría y por el centro de estimulación precoz**: objetivándose retraso global del desarrollo más marcado en el área del lenguaje, con déficit de atención e hiperactividad. Gateo a los 18 meses, primeros pasos a los 24 meses, primeras palabras a los 2 años. RNM craneal: sin alteraciones a destacar.
- Diagnóstico reciente de hipermiopía y estrabismo, sudoración continua de los pies, descanso nocturno correcto.

Exploración física (3 años y 4 meses): Peso: 9.525 g. (-3,5DS). Talla: 84 cm. (-4DS). PC: 45cm. (-2,5DS). La paciente está en continuo movimiento. Proporciones corporales normales. No asimetrías. No manchas cutáneas. Hiperlaxitud, mayor distal, con reflejos conservados. Cara alargada y triangular. Hipotelorismo (DIC -2DS). Fisuras palpebrales con oblicuidad descendentes, blefarofimosis (FP -2DS). Ligero epicantus. Paladar alto con dientes pequeños y separados. Filtrum aplastado. Manos y pies pequeños (<p3), con escasos dermatoglifos. Talón en mecedora bilateral. Genitales con hipoplasia de labios menores. Resto sin alteraciones.

Evolución: Dada la evolución de la paciente y las características que presentaba se sospechó clínicamente *Síndrome de Silver-Russell* por lo que se solicitó estudio de regiones asociadas con hipocrecimiento. Tras el estudio se objetivó una duplicación en la zona subtelomérica de 11q y una delección en la zona subtelomérica de 15q, cuyo origen era ma-

terno, y que explicaba la clínica compatible con *Síndrome de Silver-Russell*. Se procedió a analizar a la madre y a los abuelos maternos. La madre y el abuelo materno eran portadores de una translocación recíproca equilibrada de la región subtelomérica 11q y 15q sin consecuencias clínicas para ellos y que explicaban el desequilibrio sucedido en la paciente.

- Estudio genético:**
- 1.-Estudio con sondas de MLPA de regiones relacionadas con trastornos del crecimiento: delección de 15q26.3-qter.
 - 2.-Estudios de marcadores: delección *de novo* originada del cromosoma materno.
 - 3.-array-CGH: se confirma la delección 15qter y también se objetiva una duplicación de 11qter, caracterizando los puntos de rotura.
 - 4.-FISH de las regiones 11q y 15q en la madre: muestra una translocación recíproca equilibrada de la región subtelomérica 11q y 15q.
 - 5.-FISH de las regiones 11q y 15q en el abuelo materno: muestra una translocación recíproca equilibrada de la región subtelomérica 11q y 15q.
 - 6.-FISH de las regiones 11q y 15q en la abuela materna: Sin alteraciones.

CONCLUSIONES:

El *Síndrome de Silver-Russell* se presenta con una incidencia estimada entre 1/3.000-1/100.000 RN vivos, según las publicaciones consultadas. El diagnóstico inicialmente se realiza en relación con las manifestaciones clínicas, pero se han descrito varias alteraciones genéticas que lo causan.

El diagnóstico genético de nuestra paciente, procedente de una transmisión desequilibrada, ha permitido poder dar un adecuado asesoramiento genético a la pareja y la posibilidad de diagnóstico prenatal para futuras gestaciones, indicar controles hormonales por endocrinología pediátrica durante la infancia para valoración de tratamiento con Hormona de Crecimiento (de la que pueden beneficiarse) y poder notificar a los familiares del abuelo materno que estén en edad reproductiva y también poderlos asesorar.

IV. Sección: Alteraciones moleculares**P.14****SÍNDROME DE TREACHER COLLINS: PRESENTACIÓN DE UN CASO**

M.S. Hoyos Vázquez¹, M.S. Vázquez García^{1,2}, R. Ruiz Cano¹, E. Balmaseda Serrano¹, I. Onsurbe Ramírez¹.

¹Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El Síndrome de Treacher Collins (OMIM 154500) es un trastorno autosómico dominante del desarrollo craneofacial de expresividad variable. Los rasgos característicos presentes en la mayoría de los pacientes incluyen hipoplasia malar y mandibular, micrognatia, microtia, hendiduras palpebrales antimongoloides, paladar hendido y coloboma en párpado inferior. Las mutaciones en el gen TCOF1, que se localiza en

5q31.3-32, son responsables de este trastorno. Presentamos un caso de una paciente con Sd. Treacher Collins diagnosticada al nacimiento y su evolución en 2 años y 6 meses de seguimiento.

CASO CLÍNICO:

Recién nacida mujer producto de tercera gestación. Madre de 34 años portadora homocigota del gen de MTHFR. Padre de 35 años, sano. Hermana de 2 años sana. Un mortinato. Parto eutócico a término. Somatometría: PRN: 2.690 g. (p3-10), LRN: 47 cm. (p10), PC: 32 cm. (p3). Al nacimiento se aprecian hendiduras palpebrales antimongoloides, blefarofimosis, micrognatia, microtia, CAE derecho atrésico/estenótico y CAE izquierdo estrecho pero permeable.

Exámenes complementarios: Cariotipo de alta resolución: 46,XX.

Rx. Cráneo: hipoplasia malar y mandibular. **Ecografía cerebral:** normal. **PEAT:** Afectación bilateral asimétrica de la vía auditiva, de origen precoclear, más acusado en oído derecho. **Exploración oftalmológica:** heterocromía de iris. **Estudio del gen TCOF1:** mutación 2722-2A>G en heterocigosis.

EVOLUCIÓN:

Durante los primeros seis meses de vida presenta dificultad para la alimentación por mala succión y alteraciones en la deglución, que le ocasionan vómitos frecuentes y estancamiento de la curva ponderal. Se descartan alergia a PLV y alteraciones estructurales y funcionales del sistema digestivo. Al año de vida se adapta audioprótesis. Retraso en la erupción dentaria con buena oclusión. Presenta un retraso en la evolución del lenguaje que evoluciona de manera favorable con logopedia. Asiste a guardería con buena integración. En la actualidad (2 años y 7 meses) emite vocablos sin construcción de frases. Psiquismo impresionaria normal. Exploración neurológica normal. El implante coclear será valorado a la edad de 5-6 años.

DISCUSIÓN:

El Síndrome de Treacher Collins o disostosis mandibulofacial presenta una frecuencia estimada en 1 de cada 50.000 nacimientos, que en el ECEMC es de 1/133.333. El fenotipo es variable, desde afectación que suponga una urgencia neonatal por obstrucción de la vía aérea, hasta defectos leves que pasan desapercibidos en la exploración física rutinaria. Para el desarrollo de estos pacientes es importante detectar de manera precoz la hipoacusia y su corrección temprana, así como los defectos visuales. El crecimiento de los huesos de la cara con la edad suelen mejorar la estética y la funcionalidad, aunque a veces requieren cirugía ortognática de avance mandibular. El consejo genético es importante ya que su herencia es autosómica dominante, aunque existen casos esporádicos que representan mutaciones frescas. En nuestra paciente se realiza estudio molecular a los padres y a la hermana, no presentando la mutación 2722-2A>G, por lo que ésta fue de *novus*.

P.15

FENOTIPO GRAVE DE INMOVILIDAD INTRAUTERINA SECUNDARIO A DEFECTO CONGENITO DE LA GLICOSILACION TIPO Ij

I. Arroyo Carrera^{1,6}, A. García Alix², C. Pérez Cerdá³, L. Rodríguez Martínez^{4,6}, G. Matthijs⁵, A. López Lafuente¹.

¹Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

²Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

³Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid.

⁴Laboratorio de Citogenética del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

⁵Center for Human Genetics. University Hospital Gasthuisberg, Leuven. Belgium.

⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

Hace 2 años presentamos como póster en la XXIX Reunión del ECEMC en Guadalajara un paciente con un fenotipo grave de inmovilidad intrauterina secundario a un defecto congénito de la glicosilación (DCG). Debido a que la identificación del defecto genético es fundamental para el consejo genético y para poder realizar el diagnóstico prenatal, y como la determinación de un patrón de glicosilación anómala de las proteínas fetales presenta falsos negativos, continuamos el estudio de nuestro paciente, presentando el resultado del mismo.

RESUMEN DEL CASO CLÍNICO:

Varón, padres no consanguíneos de 33 y 32 años. No historia familiar. No percepción de movimientos fetales, polihidramnios. Edad gestacional 38 semanas. Peso y talla P50-75. P. cefálico >P90. Fenotipo: facies inexpresiva con ausencia de surcos nasogenianos, pabellones auriculares grandes y de pobre consistencia, boca en carpa semabierta, piel gruesa empastada, hipertrichosis, contracturas articulares múltiples que afectan a grandes articulaciones: hombros, codos, muñecas, caderas y rodillas, camptodactilia con importante contractura de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de todos los dedos de las manos excepto el 1º. Hipotonía con marcada hipocinesia: práctica ausencia de movimientos espontáneos y escasísimos movimientos segmentarios de extremidades ante estímulos. **RMN cerebral** normal. **EMG** normal. **PEATC:** alteración coclear bilateral. **Fondo de ojo:** atrofia papilar bilateral. Arritmia cardiaca por foco ectópico auricular, no cardiopatía estructural, contractilidad normal. **Enzimas musculares** normales. **Cariotipo** (550-850 bandas): 46,XY. **Estudio metabolopatías** congénitas: % de transferrina deficiente en carbohidratos 19% (normal < 2,5-3%). Análisis de las isoformas de la transferrina con aumento de las di- y a-sialotransferrinas, compatible con un DCG tipo I. Fallece al 1 ½ mes de vida.

RESULTADOS:

Ante el hallazgo bioquímico: aumento de las di- y a-sialotransferrinas compatible con un DCG tipo I se realizó el estudio del gen PMM2 responsable del tipo Ia (> 50% de los pacientes descritos con DCG) no identificándose mutación. Para orientar el nivel del defecto dentro de los DCG tipo I se realizó en fibroblastos un estudio de los oligosacáridos unidos al dolicol-P (LLO) encontrándose un perfil normal, este resultado excluía todos los DCG tipo I conocidos excepto el Ij y Im. Se realizó estudio del gen TMEM15 responsable del CDG Im sin encontrarse alteración y del gen DPAGT1 responsable del CDG Ij encontrándose una mutación heterocigota compuesta [c.901C>T] + [c.1054T>G],

ambos cambios originan un error de sentido en la lectura proteica. El estudio de los padres confirmó que cada uno de ellos es portador heterocigoto de una de las mutaciones descritas.

CONCLUSIÓN:

El hallazgo encontrado en nuestro paciente heredado de los padres es probablemente el responsable del DCG que presenta. Se trataría del 2º caso con DCG Ij descrito y confirmaría la gran heterogeneidad clínica de los DCG con gran variabilidad fenotípica incluso dentro del mismo subtipo.

V. Sección: Aspectos epidemiológicos

P.16

ANOMALIA DE DAOM: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y DEFECTOS CONGÉNITOS ASOCIADOS EN LOS RECIÉN NACIDOS DEL ECEMC

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

¹Sección de Epidemiología-Genética del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

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

INTRODUCCION:

La anomalía de DAOM (*Depressor Anguli Oris Muscle*), es una anomalía congénita que se manifiesta por la asimetría de la boca durante el llanto, producida por un defecto del músculo depresor del labio inferior. Este defecto se diferencia clínicamente de la parálisis facial por la capacidad de elevación o protrusión del labio, y la habilidad para arrugar la frente y cerrar los ojos de forma simétrica en los pacientes con anomalía de DAOM. Se han sugerido varios posibles orígenes de la anomalía de DAOM: mecánico (moldeamiento intrauterino, parto distócico), o por un defecto en la embriogénesis. Puede ser genética (el 10-20% de los casos aislados son familiares, sugiriendo herencia autosómica dominante con penetrancia variable), o ambiental (se ha relacionado con algunas infecciones virales subclínicas). Su prevalencia en nacidos vivos es del 0,3-0,8%, en los estudios publicados.

OBJETIVOS:

Estimar la prevalencia de la anomalía de DAOM en la población de recién nacidos vivos (RNV) controlados por el ECEMC, y estudiar sus características clínicas y epidemiológicas, así como los defectos congénitos (DC) a los que se asocia.

MATERIAL:

Desde 1976 hasta 2007, el ECEMC ha controlado 2.514.304 RNV, de los que 38.630 presentaron algún defecto mayor o menor durante los 3 primeros días de vida. En 323 de ellos se detectó la anomalía de DAOM. El grupo control lo forman 3.762 RNV sanos que nacieron entre 45 días antes y después que cada caso, en el mismo hospital.

RESULTADOS:

La prevalencia estimada al nacimiento es de 1,28 por 10.000 RNV (IC95%: 1,15-1,43). De entre los 323 casos con DAOM, 106 (32,82%) presentan algún defecto asociado (en el 30,19% el defecto es menor). Estos se distribuyen, por orden de frecuencia, en los siguientes grupos: anomalías de cabeza y/o cuello (57,55%), defectos de extremidades (43,40%), otros osteomusculares (23,58%), genitourinarios (17,92%), cardiovasculares (16,98%), oculares (15,09%), de piel y anejos (12,26%), del SNC (6,60%), gastrointestinales (4,72%), y respiratorios (0,94%). De entre los 106 RN con DAOM y otros defectos, en 22 se ha identificado algún síndrome, siendo el de Cayler el más frecuente (40,91%). En los 214 casos en los que se conoce la lateralidad del defecto, hay un claro predominio del lado izquierdo (69,63%). El sexo femenino está ligeramente más afectado (M/F: 0,98). En cuanto a las variables obstétricas perinatales estudiadas en el total de casos, con respecto a los controles se ha observado un % significativamente superior de madres primigestas, partos inducidos, cesáreas y presentación podálica. La media de edad gestacional es de 39,52 semanas (no difiere de la de los controles) y es acorde con la media del peso, que es inferior a la de los controles en 56,77 g. ($p < 0,05$). El 28,62% (89/323) de los casos tiene algún familiar con defectos congénitos (en el 42,70% el defecto es la anomalía de DAOM), frente a un 10,55% en el grupo control, y el 24,73% en el resto de RN con defectos congénitos sin DAOM (el 0,14% tienen familiares con DAOM).

CONCLUSIONES:

Hay pocos estudios epidemiológicos sobre este defecto, y la mayoría incluyen grupos pequeños de casos seleccionados, de poblaciones diversas (niños y adultos), y distintas metodologías, lo que podría explicar los diferentes resultados de cada estudio. En este trabajo se analiza la serie consecutiva (no seleccionada) de RN con DAOM registrados en el ECEMC que, además es la más grande que se ha estudiado. En algunas series, incluida la nuestra, se observa un incremento de anomalías asociadas en los niños con DAOM. Este hallazgo podría ser debido a una búsqueda más intensa de anomalías asociadas en los afectados, como consecuencia de los primeros estudios publicados sobre la asociación de la anomalía de DAOM y defectos cardiovasculares. En este trabajo, no se ha encontrado mayor frecuencia de anomalías cardiovasculares ni de los otros grupos de anomalías asociadas, entre los RN con DAOM respecto a los RN con otros defectos. Por tanto, ante un RN con DAOM sería suficiente una cuidadosa exploración clínica, procediendo de igual modo que ante un RN con otro DC menor. Por último, nuestro % de casos familiares (12,22%), sugiriendo herencia autosómica dominante, concuerda con lo descrito previamente, y ha de tenerse en cuenta para el asesoramiento.

VI: Sección: Potenciales factores ambientales

P.17

CONSUMO DE CAFEINA Y EMBARAZO: SITUACIÓN EN ESPAÑA

M.M. Real Ferrero¹, M.R. García-Benítez¹, P. Fernández Martín¹, C. Mejías Pavón^{1,2}, E. Rodríguez-Pinilla^{1,2}, M.L. Martínez-Frías^{1,2,3}.

¹Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

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

INTRODUCCIÓN:

La cafeína es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo (café, té, cacao, nuez de cola, mate). Pertenece a la familia de las metilxantinas e inhibe la fosfodiesterasa, responsable de la desactivación del AMPc. Su efecto conlleva un aumento del AMPc intracelular, dando lugar a vasoconstricción, aumento de noradrenalina y aumento de la glucogenólisis y la lipólisis. Su intoxicación, se manifiesta con insomnio, nerviosismo, excitación, aumento de la diuresis y problemas gastrointestinales. Dosis de un gramo o más al día de cafeína pueden ocasionar contracciones involuntarias, desvaríos, arritmias y agitación psicomotriz. La LD50 (Lethal Dose) estimada es de 10g. (51 tazas de café).

Tras la ingesta durante la gestación, la mujer metaboliza la cafeína más lentamente, ésta cruza con facilidad la barrera placentaria, produciéndose una disminución del flujo sanguíneo placentario. Además, al estar el sistema metabólico del feto menos desarrollado, éste puede tener dificultad para metabolizarla. Recientemente (Weng et al., 2008), se ha publicado un trabajo en el que se observa una significativa mayor proporción de abortos espontáneos en embarazadas que consumen 200mg o más de cafeína al día (un 25 % en las consumidoras frente a un 12,5% en las que no consumen). Además existe la sospecha de otros efectos adversos tras la ingesta de cafeína, tales como retraso en el crecimiento intrauterino y dificultad en la concepción.

OBJETIVO:

Se ha realizado un análisis del consumo de cafeína en las madres de los controles del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), para cuantificar la magnitud de la exposición en nuestro país. El objetivo del trabajo es identificar los grupos de mujeres con mayor consumo como población diana para hacer llegar la información sobre los efectos adversos de esta sustancia tanto para la fertilidad como sobre el desarrollo prenatal.

MATERIAL Y MÉTODOS:

El periodo analizado ha sido el comprendido entre los años 1987 y 2006 ambos inclusive. Durante este periodo, el ECEMC controló un total de 1.804.140 nacimientos consecutivos, de los cuales 25.103 fueron niños con defectos congénitos y 23.840 fueron seleccionados como controles que son los utilizados en este estudio.

RESULTADOS:

El consumo de cafeína durante la gestación ha sufrido un descenso estadísticamente muy significativo a lo largo del periodo analizado (y especialmente entre los años 1990 a 2003). No obstante, a partir del 2003, se ha iniciado una tendencia de incremento que se mantiene o es una oscilación muestral. En el año 2006 el 55,84 % de las mujeres embarazadas de nuestro país consumían cafeína (en forma de café, té, refrescos con cola, etc.). El consumo por CCAA no es homogéneo. Andalucía, Asturias, Baleares, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Madrid, Navarra y el País Vasco tienen un significativo mayor consumo que la media, mientras que Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla y León, Galicia y Murcia consumen significativamente menos. En cuanto a la distribución por edad materna, hay un significativo menor consumo conforme se incrementa la edad de la embarazada. Queremos también destacar el mayor consumo entre las embarazadas extranjeras, con un porcentaje de 62,16% de expuestas, frente a las españolas, con un 56,09% (p< 0,000001).

CONCLUSIONES:

Durante la gestación no se debería superar los 200mg de consumo de cafeína al día (que equivale a 2 tazas de café diarias, excluyendo el resto de bebidas que contienen cafeína). Las mujeres más jóvenes y las de nacionalidad extranjera son los grupos más expuestos y por tanto a las que especialmente deberían dirigirse los programas de información.

Referencia:

Weng X, Odouli R, Li D K. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2008.

P.18

EMBRIOPATÍA POR VARICELA

S. Aparici¹, A. Sanchis^{1,3}, L. Juan¹, A. Pineda¹, E. Ballester¹, A. Abeledo¹, J. Conde².

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

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

El virus de la varicela (VVZ) es un herpesvirus caracterizado por su neurotropismo y su capacidad de reinfección en forma de zóster. De transmisión fundamentalmente aérea, es muy contagioso. Su distribución es mundial de forma que el 90% de los adultos está inmunizado, con menor extensión en países tropicales. Se acepta una prevalencia de varicela del 0,7/1.000 embarazadas, siendo el riesgo de embriopatía del 2%. Entre los años 1.980-2.007 el ECEMC ha detectado una prevalencia de embriopatía varicelosa de 0,004/10.000 nacidos. Pese a la baja frecuencia, las consecuencias sobre el feto son graves, pudiendo ser letal si la afectación se produce antes de la semana 20.

Los defectos observados en el recién nacido (piel, sistema nervioso central y periférico, cerebro, ojos) son producto de la afectación ectodérmica. La mortalidad de los afectados es superior al 50% en el 1º año de vida.

Presentamos un recién nacido (RN) con retraso de crecimiento, dificultad respiratoria, disfonía y abundantes secreciones de vías altas, así como lesiones cutáneas de aspecto cicatricial y distribución metamérica a nivel de dorsal derecho (D10-D11), cara anterior de tibia derecha y dorso de la mano derecha. La radiología es compatible con neumonitis en las primeras 48 horas de vida. Como antecedente destaca varicela materna en la semana 15 de embarazo. La serología materna tras el parto es positiva para varicela (IgG e IgM). Al día de vida, la serología del RN es IgM negativa e IgG positiva para VVZ. Su IgG e IgM totales están elevadas; la investigación del virus VVZ por PCR es negativa en el frotis de las lesiones y suero, y positiva en el LCR, iniciándose tratamiento con aciclovir. Neurológicamente el RN es hipotónico, pero con actitud, respuesta refleja y perímetro craneal normales.

Durante el periodo neonatal la tolerancia oral es mala, sufriendo múltiples neumonías por aspiración. Las pruebas de imagen objetivan una importante dilatación esofágica en su tercio inferior, que justifica las aspiraciones y se interpreta como consecuencia de la hipomotilidad por la denervación del plexo mientérico esofágico (manometría esofágica con ausencia de ondas peristálticas), realizándose gastrostomía. Deterioro progresivo, complicado por ventilación mecánica prolongada, y reactivación varicelosa a los 2 meses, con lesiones cutáneas vesiculosas de distribución metamérica coincidente con positividad e incremento progresivo de las IgM y detección del VVZ en el aspirado traqueal. Se evidencian también calcificaciones hepáticas, cerebrales (ganglios basales bilaterales), así como coriorretinitis cicatricial en ojo izquierdo sin afectación macular.

Este paciente muestra los efectos de la infección varicelosa materna antes de la 20 semana de gestación. Su clínica evidencia la multiorganidad y gravedad de la embriopatía. Presenta lesiones varicelosas típicas de atrofia cutánea y distribución metamérica, disfonía por afectación de las cuerdas vocales, coriorretinitis, calcificaciones cerebrales y hepáticas. La hipomotilidad esofágica representa la principal manifestación de la afectación nerviosa en este paciente, muy poco documentada en la bibliografía. La lesión esofágica es signo de la extensa viremia y del neurotropismo del virus, en este caso a nivel de los metámeros responsables de la innervación esofágica (IX y X par), e infiltración con denervación de los plexos mientéricos, donde puede permanecer acantonado como infección varicelosa latente.

Dada la baja prevalencia de embriopatía varicelosa no está justificado el despistaje universal en la embarazada, pero ante una gestante con varicela en el primer trimestre se recomienda iniciar tratamiento con Aciclovir en las primeras 24 horas tras aparición del exantema, pues disminuye el riesgo de transmisión fetal. Ante la exposición a varicela en el 1º trimestre de una gestante seronegativa, se recomienda la administración de gammaglobulina inespecífica dentro de las 96 horas postexposición, sin que la administración de aciclovir profiláctico parezca efectiva.

P. 19 INFECCIÓN MULTISISTÉMICA CONGÉNITA POR CMV

N. Campo Fernández¹, B. Bello Martínez¹,
J. Fernández Arribas¹, A. Sánchez García¹,
C. González Armengod¹, M.F. Omaña Alonso¹,
F. Centeno Malfaz^{1,2}.

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

Presentamos el caso de una recién nacida pretérmino de 29+5 SEG, con antecedentes familiares sin interés, de madre primigesta de 28 años. El embarazo fue controlado y de curso normal. Serologías maternas (VHB, toxoplasma, VIH, rubéola y VDRL negativas). Triple screening normal.

A las 29+5 SEG se realiza cesárea urgente por registro silente tras consulta materna por malestar. Nace una niña con un peso 1.200 g. (p25-50), talla 39 cm. (p25-50), y un PC 24 cm. (p<3), sin esfuerzo respiratorio y con bradicardia (Apgar 3/4/4), que precisa ventilación con presión positiva y posteriormente intubación y ventilación mecánica. A la exploración de la niña llama la atención una marcada microcefalia, paladar ojival y orejas de implantación baja. Se canalizan arteria y vena umbilical para fluidoterapia y antibioterapia empírica. La niña presenta una acidosis severa y mantenida (pH 6,94) sin respuesta al tratamiento, acompañada de rigidez de extremidades con movimientos clónicos sin respuesta a fenobarbital, por lo que se decide limitación del esfuerzo terapéutico tras hablar con los padres, falleciendo a las 10 horas de vida.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Ecografía cerebral compatible con holoprosencefalia lobar; **serologías congénitas** VHC y toxoplasma negativos, CMV IgG+ e IgM-; cultivos negativos; hormonas tiroideas normales; **cariotipo** 46,XX normal.

Necropsia:

1. Neumonía intersticial focal y difusa, con daño alveolar difuso y pequeños focos de hemorragia intraalveolar. En la luz alveolar se identifican numerosas células de gran tamaño con alteraciones citopáticas típicas de CMV.
2. Meningoencefalitis con agenesia del cuerpo caloso, hidrocefalia con extensa dilatación de ventrículos laterales, microgiria y calcificaciones periventriculares.
3. Hepatitis crónica. Alteraciones citopáticas e inclusiones por CMV que afectan fundamentalmente al epitelio biliar.
4. Otros órganos afectados: riñón, vejiga, tiroides, páncreas, glándulas salivales y ovarios.
5. Inmadurez generalizada: hematopoyesis extramedular.
6. El estudio inmunohistoquímico en las células con cambios citopáticos anteriormente descritas demostró positividad frente al antígeno del CMV.

DISCUSIÓN:

El CMV es un virus DNA de la familia de los herpes que sólo se detecta en seres humanos. El virus está presente en saliva, orina, secreciones genitales, leche materna, sangre o hemoderivados de individuos infectados y puede transmitirse por exposición a cualquiera de estas fuentes.

Se cree que un 17% de todos los recién nacidos con infección sintomática por CMV son hijos de mujeres seropositivas, aunque la transmisión vertical suele ser asintomática. No está claro el riesgo de trans-

misión al feto en función de la edad gestacional, pero la infección durante las primeras semanas del embarazo entraña un mayor riesgo de enfermedad fetal grave.

La infección congénita sintomática tiene dos formas de presentación. Una precoz con púrpura, hepatoesplenomegalia, ictericia y manchas en forma de "bollo de arándanos", frecuentemente asociados a prematuridad y retraso de crecimiento intrauterino, con alta mortalidad, y otra también precoz pero no fulminante que cursa con CIR, microcefalia, calcificaciones intracraneales periventriculares, coriorretinitis, sordera y un variable grado de disfunción neurológica.

El diagnóstico de infección congénita por CMV se establece por identificación del virus en muestras de orina, saliva, sangre o secreciones respiratorias en las 2 primeras semanas de vida. Las opciones terapéuticas son el ganciclovir o más recientemente el valganciclovir.

Hoy por hoy no tiene lugar un cribado de CMV rutinario en la mujer embarazada, porque la tasa de niños infectados que desarrollan infección sintomática severa es muy baja. Lo que sí se debe recomendar para prevenir la infección perinatal es que las madres lactantes de prematuros seropositivos para CMV congelen su leche.

P. 20

EMBRIOPATÍA POR HIPERFENILALANINEMIA MATERNA

D. Conejo Moreno¹, M. García¹, C. De Frutos¹,
I. Gallardo Fernández¹, P. Aparicio Lozano^{1,2}.

¹Complejo Asistencial de Burgos. Servicio de Pediatría.
Hospital General Yagüe. Burgos.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El retraso de crecimiento intrauterino (CIR) presenta una amplia etiología. La presencia de microcefalia orienta el diagnóstico. La sospecha diagnóstica en algunos casos se basa en un fenotipo característico; otros sin embargo no presentan ningún rasgo diferenciador.

CASO CLÍNICO:

Niña de 15 meses con antecedentes de retraso de crecimiento intrauterino con microcefalia y retraso psicomotor, que ingresa en UCIP por status convulsivo febril. No presenta antecedentes familiares de interés. La paciente precisa midazolam, fenitoína y ácido valproico como tratamiento anticonvulsivo, además de tratamiento antimicrobiano, con buena evolución del cuadro.

Dados los antecedentes y la clínica de la paciente se realizan **pruebas complementarias** entre las que destacan: **cariotipo** 46,XX normal, **RM cerebral** con atrofia cortical difusa y **estudio metabólico** normal. El estudio metabólico realizado a la madre evidencia hiperfenilalaninemia no diagnosticada previamente.

DISCUSIÓN:

Los trastornos metabólicos maternos durante la gestación son causa de patología neonatal. La Fenilcetonuria materna se describe como causante de retraso de crecimiento intrauterino y psicomotor, microcefalia y crisis comiciales en niños. El tratamiento dietético estricto de la madre evita la embriopatía. Pueden existir potenciales madres afectadas con una vida normal y que desconozcan padecer cualquier tipo de hiperfenilalaninemia ya que en ellas no se realizó el cribaje neonatal. En estas madres se debería plantear un cribaje sistemático preconcepcional con el fin de evitar esta embriopatía.

VI.
OTROS ASPECTOS

HOT SPOTS (INVESTIGACIONES IMPORTANTES)

1. Síndromes Pediátricos con Malformaciones

Gen y mecanismos que causan el enanismo primordial

Síndrome de Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism tipo Majewski II (MOPD II) [OMIM: 210720]

Este síndrome fue descrito por Majewski en 1982, y consiste en un tipo de enanismo que ya se manifiesta al nacimiento, presentando un peso promedio para una gestación a término, menor de 1.500 gr., y cuya estatura total en adultos es de alrededor de 100cm. Los rasgos más característicos son Microcefalia, aunque el desarrollo del cerebro es de aspecto normal, y sólo en unos pocos casos se ha observado un retraso mental grave. Se trata de una osteodisplasia, con un acortamiento desproporcionado de huesos largos, que da lugar a un defecto de crecimiento grave y, por tanto, a un importante enanismo. El aspecto facial es similar al del síndrome de Seckel (OMIM:210600), pero la baja frecuencia de retraso mental, lo distingue de ese síndrome. Durante el desarrollo de los niños con MOPD II se han observado otras alteraciones, como anomalías dentales, alteraciones de pigmentación, obesidad truncal, y diabetes tipo 2. La expectativa de vida puede estar reducida porque tienen alto riesgo de convulsiones secundarias a alteraciones cerebrales vasculares (enfermedad de Moyamoya), que se han presentado en el 23,8% de los casos publicados. La herencia es autosómica recesiva.

En un trabajo publicado en febrero de este año [Rauch et al. Science 2008: 319:816-819], estos autores, mediante estudios de ligamiento de todo el genoma, identificaron un solo locus en la parte distal del cromosoma 21 (21q22.3). Además, identificaron 29 mutaciones diferentes en el gen pericentrin (PCNT2) que producían la pérdida de función y daban lugar al síndrome MOPD II. También observaron que los padres de los afectados (heterocigotos para la mutación del gen) mostraban niveles reducidos de la proteína, y consideraron que esa podría ser la causa de que estos padres mostraran una talla menor que los no portadores de la mutación.

El análisis de pacientes con síndromes clínicamente similares, como el MOPD I, MOPD III, Seckel y otros con retraso del crecimiento, no mostraron mutaciones en el gen PCNT. La proteína PCNT (también llamada kendrin, PCNT2, PCNTB) es muy grande y se localiza específicamente en los centrosomas a lo largo del ciclo celular. El gen pericentrin es ortólogo del que produce la proteína Spc110 en la levadura, cuya ausencia causa una alteración en la formación de las fibras del huso acromático y da lugar a una alteración letal en la segregación de los cromosomas.

Estos autores sugieren que el gen PCNT tiene un papel en el control del ensamblaje del huso y la alteración de la mitosis. Aunque consideran que los mecanismos aún no están del todo claros, destacan que se han identificado mutaciones en otros genes relacionados con los centrosomas y el huso mitótico, en otras tres formas de microcefalia, como son; Microcefalia primaria autosómica recesiva 3, producida por mutaciones en los genes MCPH3 y CDK5RAP2, ambos en el cromosoma 9q33.3 (OMIM: 604804); la microcefalia primaria autosómica recesiva 5, causada por los genes MCPH5 y APM, ambos en el cromosoma 1q31; y, por último, la microcefalia primaria autosómica recesiva 6, en los genes MCPH6 y CENPJ, ambos en el cromosoma 13q12.2.

2. Los genes responsables de las características del síndrome de Prader-Willi son un *cluster* de pequeños ARN nucleares no codificantes.

En junio de este mismo año se ha publicado un trabajo [Sahoo y cols. Nature Genetics 2008;40:719-721] en el que por primera vez se ha relacionado un síndrome genético como el de Prader-Willi (SPW), con la pérdida de expresión de un grupo de pequeños ARNs nucleolares (snoRNAs) no codificantes.

El SPW se produce por la delección de uno o más genes que sólo se expresan en el cromosoma heredado del padre ("*imprinting*" paterno) que se encuentran en el segmento cromosómico 15q11-q13. Este segmento incluye los genes SNURF-SNRPN (Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N), y múltiples snoRNAs (Fig. 1). El gen SNRPN, o SNURF-SNRPN, codifica dos polipéptidos (SNURF y SNRPN) en un solo "transcrito", que muestra mayor expresión en el cerebro y corazón.

Previos estudios habían propuesto que genes distales al SNRPN (Fig. 1) serían candidatos para producir la clínica típica del SPW, pero estudios posteriores, incluyendo también a uno de los dos grandes grupos de snoRNAs, el HBII-52, los descartaron. Sin embargo, entre el gen SNRPN y el gen UBE3A (Ubiquitin-protein ligase E3A), se encuentra otro gran grupo de snoRNAs (el HBII85), que podría ser candidato. Como ya se ha comentado, previamente se había observado que la delección del grupo HBII-52 no produce los rasgos del SPW [Burger et al., *Am J Med Genet* 2002;111:233-237].

Lo que el grupo de Sahoo ha observado y demostrado, es que un individuo con aspecto clínico de SPW, aunque con algunos rasgos diferentes (como estatura alta), tenía una microdelección de origen paterno en la región del 15q11-q13, cuyo tamaño era de unas 175 kb, y daba lugar a la pérdida de todo el grupo HBII-85, casi la mitad del HBII-52, y una de las dos copias del HBII-438 (Fig. 1). Los autores concluyen que la pérdida de la copia del snoRNA HBII-85 causa el SPW, aunque no puede excluirse que la delección parcial de HBII-52 o la pérdida de una copia de HBII-438, pudieran tener algún efecto.

3. Un nuevo síndrome debido a hipometilación de múltiples loci maternos

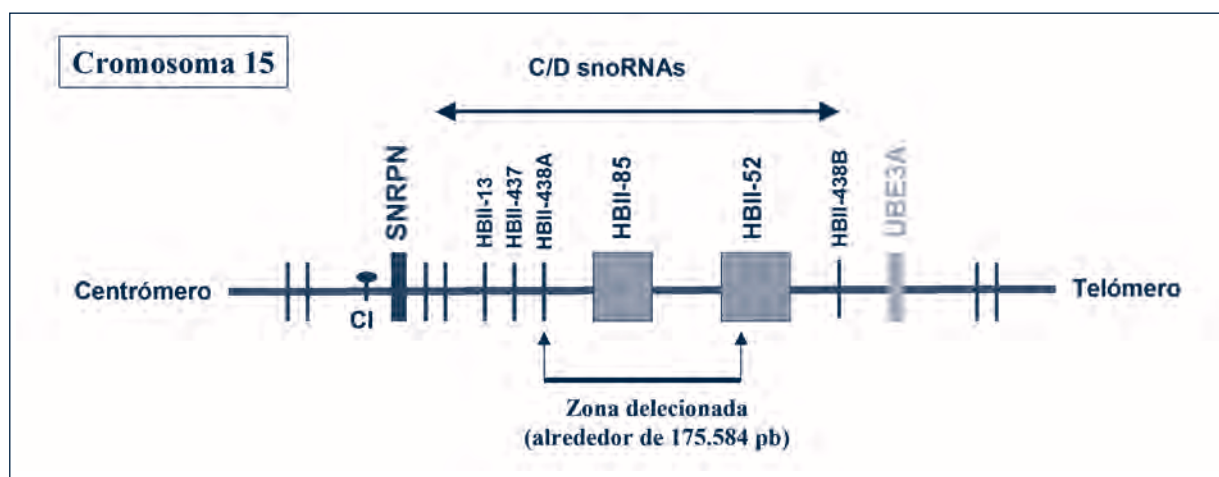
A principios de este año, Boonen y cols. [*Eur J Hum Genet* 2008;16:453-461] describieron por primera vez dos hermanas que tenían hipometilación o pérdida de metilación, en múltiples loci, que se observaban en mosaico en diferentes tejidos. Los loci afectados eran los siguientes: pérdida completa de la metilación en el de la diabetes mellitus neonatal transitoria (*TNDM*), situado en el cromosoma 6q24, y el *GRB10* en 7p11.2-12; con un espectro variable de mutilación, los *KCNQ10T1* (del Beckwith-Wiedemann) en 11p15.5, el *PEG3* en el 19q13, el *PEG1/MEST* en 7q32, y el *NESPAS*. Los padres mostraban todos estos loci con la metilación normal.

Las características clínicas entre las hermanas mostraban diferencias, y también en la metilación de alguno de los loci como en el *NESPAS*, que en la niña más afectada (la más joven) sólo mostraba ligera o mínima alteración de la metilación.

Los autores hacen el diagnóstico diferencial con las dos únicas condiciones genéticas que se conocen que es-

FIGURA 1.

Representación (no está a escala), del intervalo genómico entre los genes SNRPN y UBE3A (éste sólo tiene expresión materna) de la región 15q11-q13, mostrando la zona deletada en el paciente estudiado por Sahoo y cols. (2008). Los C/D snoRNAs, sólo tienen expresión paterna.



tán producidas por alteraciones de la metilación en múltiples lugares: el síndrome ICF, causado por la mutación del gen *DNMTB3*, que afecta a la metilación y condensación de la heterocromatina paracentromérica, micro-núcleo e inestabilidad centromérica de los cromosomas 1 y 16, y menos frecuentemente también del cromosoma 9. No obstante la inmunodeficiencia que caracteriza a este síndrome, no la tenían las dos hermanas que describen Boonen y cols..

La otra entidad con alteraciones de metilación materna en múltiples lugares es la recurrencia familiar biparental de mola hidatiforme (HYDM), que en la mayoría de los casos es causada por mutaciones en el gen *NLRP7*. En las madres homocigotas para mutaciones de este gen, se produce una alteración de la regulación del imprinting en la línea germinal. Esta alteración da lugar a molas y, a veces, a otros problemas reproductivos, con un riesgo en estas madres del 100%. En la familia descrita en este artículo, no

se habían producido HYDM, y puesto que las alteraciones de metilación que se observan son en mosaico, podría pensarse en un efecto post-cigótico, aunque en este caso resulta difícil explicar la recurrencia.

La conclusión de estos autores, es que el caso que presentan es un nuevo síndrome de hipometilación de múltiples loci maternos de causa genética, aunque el riesgo es desconocido. Pero puesto que son dos hermanas afectadas cabría suponer que sea un síndrome autosómico recesivo, con un riesgo de repetición del 25%. Sin embargo, si el síndrome fuera producido como el de HYDM, y la madre fuera homocigota para un síndrome recesivo que afectara (en una forma aún desconocida) a la metilación de esos loci, el riesgo sería entonces del 100%. No obstante, al igual que se ha observado para la HYDM biparental completa, podría haber mecanismos selectivos que modifiquen ese riesgo.

TRABAJOS DE LECTURA RECOMENDADA

1. **Boy SD.** Everything you wanted to know about small RNA but were afraid to ask. *Lab Invest.* 2008;88:569-578.
 2. **Seila AC, Sharp PhA.** Small RNAs tell big stories in Whistler. *Nature Cell Biol.* 2008;10:630-633.
 3. **Sasaki H, Matsui Y.** Epigenetic events in mammalian germ-cell development: reprogramming and beyond. *Nature Genetics Reviews.* 2008;9:129-140
- Trabajos realizados por el Grupo del ECEMC, que se recomiendan por su importancia traslacional:*
1. **Mejías C, Rodríguez-Pinilla E, Fernández P, Martínez-Frías ML.** Efectos adversos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el tercer trimestre de la gestación y guías de prevención. *Med Clin (Barc)* 2007;128:584-589.
 2. **Martínez-Frías ML, y Grupo de Trabajo del ECEMC.** Adecuación de las dosis de ácido fólico en la prevención de defectos congénitos. *Med Clin (Barc)* 2007;128:609-616.
 3. **Martínez-Frías ML, Cormier-Daire V, Cohn DH, Mendioroz J, Bermejo E, Mansilla E.** Síndrome de Dyggve-Melchior Clausen: presentación de un caso con una mutación de posible origen español. *Med Clin (Barc)* 2007;128:137-140.
 4. **Rodríguez L, Zollino M, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Pérez-Murdolo M, Martínez-Frías ML.** The first 4p euchromatic variant in a healthy carrier having unusual reproductive history. *Am J Med Genet* 2007;134:995-998.
 5. **Chabchoub E, Rodríguez L, Galán E, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Martínez-Frías ML, Fryns JP, Vermeesch JR.** Molecular characterization of a mosaicism with a complex chromosome rearrangement: evidence for coincident chromosome healing by telomerase capture and neo-telomere formation. *J Med Genet* 2007;44:250-256.
 6. **Martínez-Frías ML.** Postmarketing analysis of medicines: methodology and value of the spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. *Drug Safety* 2007;30:307-316.

NOTICIAS DEL ECEMC

- Como ya se informó en esta misma sección del Boletín del ECEMC, en sus dos ediciones anteriores, el ECEMC es uno de los grupos de investigación del **CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Raras)**. A lo largo de este último año, el ECEMC ha continuado su participación en tres proyectos intramurales del CIBERER, en colaboración con otros grupos de investigación del mismo.
- Hace unos meses, se ha puesto en marcha en el ECEMC un laboratorio de genética molecular, en el que se aplican técnicas de QF-PCR (*Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction*) para descartar aneuploidias de los cromosomas 13, 18, 21 y sexuales, y de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent probe amplification*) para todos los kits que hay disponibles en el mercado, y así estudiar múltiples síndromes.
- En Febrero de 2008, el CIAC (Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas) del Instituto de Salud Carlos III, en el que desarrolla su actividad el grupo del ECEMC, trasladó sus dependencias al Pabellón 3 (planta 1) del Campus de Chamartín del Instituto de Salud Carlos III. Este traslado ha hecho posible una redistribución del espacio, que ha permitido, por ejemplo, implementar las técnicas de estudio molecular anteriormente referidas.

IN MEMORIAM

Mayo de 2008 fue un mal mes para el ECEMC, ya que el día 9 falleció el Dr. Francisco Gómez Sabrido, y el día 26 también nos dejó para siempre el Dr. Roque Tébar Gil. Ambas fueron muertes muy prematuras y dejan un gran vacío en el ECEMC, del que fueron entusiastas participantes.



Francisco Gómez Sabrido, era pediatra del Hospital Mateu Orfila, de Mahón (Baleares), antes denominado Hospital Virgen del Monte Toro, y sólo hacía unos meses que disfrutaba de su merecida jubilación, que vivía precisamente con júbilo, por motivos personales. Paco, como todos le conocíamos en el ECEMC, era una persona que, tras una apariencia inicialmente callada y seria, guardaba un semblante cordial y amigable, el de las personas de gran corazón, que plasmaba en todo lo que hacía. Su trabajo en el ECEMC era de una calidad ciertamente excepcional. Inició su participación en el programa en el año 1978, sólo dos años después de que se iniciara la andadura del ECEMC. Es decir, que fue prácticamente de los pioneros. Él creyó en este proyecto, y nunca lo abandonó. A lo largo de los últimos 30 años nos ha ido mostrando a todos cómo es el trabajo bien hecho, incluso desde un hospital relativamente pequeño, con las dificultades que ello conlleva. Nunca faltó a la cita anual en la Reunión del ECEMC, de la que se notaba que disfrutaba especialmente. Siempre percibimos que Francisco sentía el ECEMC como algo suyo, y con la pérdida de Francisco, todos hemos perdido también a alguien muy nuestro, realmente muy querido. Muchas gracias, Paco, por tu amistad y todo lo que nos has dado.



Roque Tébar Gil, era jefe del Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, y falleció a la edad de 57 años, con muchos proyectos aún por realizar.

Su peculiar acento, tan cordial y entrañable, revelaba la fuerte influencia de sus muchos años en Argentina, si bien desarrolló la mayor parte de su vida profesional en España. Desde 1987, trabajó en Albacete, y sólo 3 años después de su llegada a la capital manchega pasó a ocupar la jefatura del Servicio de Pediatría. En un principio fue colaborador del ECEMC, "de los de verdad", de los que se sientan junto a la cabecera de la madre del caso o del control correspondiente, dispuestos a recabar toda la información necesaria para cumplimentar todo el protocolo del ECEMC. Y después, ya desde su jefatura, mostró siempre el apoyo necesario a los compañeros del servicio, tan interesados en la investigación sobre los defectos congénitos, para que pudieran desarrollar sin trabas su participación en el ECEMC. Porque siempre entendió perfectamente la importancia del trabajo que en él se lleva a cabo. Desafortunadamente, esa jefatura nos impidió disfrutar de su compañía en muchas de las reuniones anuales del grupo. Sin embargo, siempre le sentimos como parte del mismo. Muchas veces le echamos de menos, y partir de ahora mucho más.

FUNDACIÓN 1000 SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS

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

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

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

Si le parece que la investigación que está llevando a cabo el ECEMC y sus resultados, son de utilidad para usted y para la sociedad, con una pequeña aportación (que puede ser de sólo 6 €) puede participar en su mantenimiento.

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





ORDEN BANCARIA PARA COLABORAR CON LA FUNDACIÓN 1000 SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS

Sr. Director del Banco/Caja

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

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

INGRESAR en: FUNDACIÓN 1000.

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

Si desea hacerlo **desde su Banco o Caja:**

- BSCH: Cta. 0049-4685-04-2793012120

c/ Hilarión Eslava, 26. 28015 - Madrid.

- CAJA MADRID: 2038-1976-10-6000065961

c/ Hilarión Eslava, 47. 28015 - Madrid.

CANTIDAD A INGRESAR

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

Atentamente (Firma)

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

Nombre y apellidos o razón social:

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

Dirección:

Población: Provincia:

Código postal:

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

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

VII.
PUBLICACIONES DEL ECEMC
2006-2008

PUBLICACIONES DEL ECEMC 2006 - 2008

Las publicaciones han sido agrupadas en apartados temáticos y, dentro de cada apartado, han sido ordenadas por año de publicación, y orden alfabético de primeros autores, separando las publicaciones en español y las publicaciones en inglés. Las publicaciones de años anteriores se pueden consultar en los Boletines publicados en 2000, 2002 y 2004-2007.

I. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICOS:

En Español

Centeno Malfaz F, Bello Martínez B, Beltrán Pérez AI, Alcalde Martín C, López García C. Síndrome de intervalo QT largo congénito. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2006;V,5:84-90. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf

Cuevas L, Barcia Ruiz JM, López Soler JA, Félix Rodríguez V, Sanchis Calvo A, Aparicio Lozano P, Arroyo Carrera I, Ayala Garcés A, Conde Nieto MC, Egués Jimeno J, García González MM, Rosal Roig J, Vázquez García S, Zuazo Zamalloa E, Mendioroz J, Bermejo E, Martínez-Frías ML. Síndromes muy poco frecuentes. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2006;V,5:44-48. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf

Martínez-Frías ML, Bermejo-Sánchez E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto-Merino D y Grupo Periférico del ECEMC. Características de los neonatos con y sin arteria umbilical única. Análisis de dos series consecutivas de recién nacidos con y sin defectos congénitos. An Pediatr (Barc) 2006;65,6:541-550.

Mendioroz J, Cuevas L, Bermejo E, Martínez-Frías ML. Revisión: Aspectos clínicos y genéticos de las hamartoneoplasias que pueden ser diagnosticadas en los tres primeros días de vida. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2006;V,5:2-17. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf

Arroyo Carrera I. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,6:2-11. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

Cuevas Catalina L, Aparicio Lozano P, Arroyo Carrera I, Ayala Garcés A, Blanco García M, Burón Martínez E, Centeno Malfaz F, Félix Rodríguez V, García García A, García Vicent C, Hernández Ramón F, Lara Palma A, López Mendoza S, López Soler JA, Marco Pérez JJ, Martín Sanz F, Mayoral González B, Mestre Ricote JL, Nieto Conde MC, Oliván del Cacho MJ, Paisán Grisolia L, Peñas Valiente A, Rodríguez Leal A, Sanchis Calvo A, Vázquez García S, Vizcaíno Díaz C, Mendioroz Peña J, Bermejo Sánchez E. Síndromes muy poco frecuentes. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,6:36-42. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

En Inglés

Galán-Gómez E, Sánchez EB, Arias-Castro S, Cardesa-García JJ. Intrauterine growth retardation, duodenal and extrahepatic biliary atresia, hypoplastic pancreas and other intestinal anomalies: further evidence of the Martínez-Frías syndrome. Eur J Med Gene 2007;50,2:144-148.

Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE, Martínez-Frías ML, Bermejo E, Marenco L, Kucik J, Siffel C, Halliday J, Gatt M, Annerén G, Bianchi F, Canessa MA, Danderfer R, de Walle H, Harris J, Li Z, Lowry RB, McDonell R, Merlob P, Metneki J, Mutchinick O, Robert-Gnansia E, Scarano G, Sipek A, Pötzsch S, Szabova E, Yevtushok L. Gastroschisis and associated defects: An international study. Am J Med Genet Part A 2007;143A:660-671.

Rittler M, López-Camelo JS, Castilla EE, Bermejo E, Cocchi G, Correa A, Csaky-Szunyough M, Danderfer R, De Vigan C, De Walle H, da Graça Dutra M, Hirahara F, Martínez-Frías ML, Merlob P, Mutchinick O, Ritvanen A, Robert-Gnansia E, Scarano G, Siffel C, Stoll C, Mastroiacovo P. Preferential associations between oral clefts and other major congenital anomalies. Cleft Palate Craniofac J 2008;45,5:525-32.

II. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS:

En Español

Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Martínez-Frías ML. Integración de los aspectos clínicos en el análisis epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: 30 años preparándonos para el futuro. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2006;V,5:26-43.

http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf

Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L. Aspectos clínicos y distribución etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,6:20-35.

http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

En Inglés

Frías JL, Frías JP, Frías PA, Martínez-Frías ML. Infrequently studied congenital anomalies as clues to the diagnosis of maternal diabetes mellitus. Am J Med Genet Part A 2007;143A:2904-2909.

Martínez-Frías ML, Grupo de trabajo del ECEMC. Epidemiological association between isolated skin marks in newborn infants and single umbilical artery (SUA). Does it have biological plausibility?. Am J Med Genet A 2008;146A:26-34.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto D, y Grupo de Trabajo del ECEMC. Does single umbilical artery (SUA) predict any type of congenital defect? Clinical-epidemiological analysis of a large consecutive series of malformed infants. *Am J Med Genet A* 2008;146A:15-25.

III. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

En Español

Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML y Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: treinta años de existencia del registro del ECEMC. *Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2006;V,5:58-81. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Mendioroz J, Rodríguez-Pinilla E, Grupo Periférico del ECEMC y Grupo de Trabajo de REPIER. Análisis comparativo de las frecuencias de ciertos defectos congénitos y su evolución secular en 11 comunidades autónomas. *Prog Obstet Ginecol* 2006;49,5:221-237.

Zurriaga Lloréns O, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco J, Ferrari Arroyo MJ, Perestelo Pérez L, Ramalle Gómara E, Martínez-Frías ML, Posada de la Paz M. Los Registros de Enfermedades en la Investigación Epidemiológica de las Enfermedades Raras en España. *Rev Esp Salud Pública* 2006;80:249-257.

Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML y Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Análisis de los datos del ECEMC en el período 1980-2006. *Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2007;V,6:54-80. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Rodríguez L, López Grondona F, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC y Grupo de Trabajo de REPIER. Evolución secular y por comunidades autónomas de la frecuencia de síndrome de Down al nacimiento en madres jóvenes. *Prog Obstet Ginecol* 2007;50,2:67-80.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Pérez B, Desviat LR, Castro M, Leal F, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Rodríguez-Pinilla E, Rodríguez L, Ugarte M y Grupo de Trabajo del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Análisis de las frecuencias de todas las combinaciones genotípicas de 4 polimorfismos de genes implicados en el ciclo del folato en la población española. *Med Clin (Barc)* 2008;131,3:81-88.

En Inglés

Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Martínez-Frías ML. The incidence of gastroschisis: Is also increasing in Spain particularly among babies of young mothers. *BMJ* 2006;18,332(7538):424.

Meijer WM, Cornel MC, Dolk H, de Walle HEK, Armstrong NC, de Jongvan den Berg LTW, EUROCAT Working Group (Martínez-Frías ML y Bermejo E como miembros del Eurocat Working Group). The potential of the European network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance: a descriptive study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:675-682.

Martínez-Frías ML. Postmarketing analysis of medicines: Methodology and value of the Spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. *Drug Safety* 2007;30,4:307-316.

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. Problem of using cases with genetic anomalies as a reference group in case-control studies on drug use and birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82,3:173-174 (author reply 175).

IV. PUBLICACIONES SOBRE CITOGÉNÉTICA-GENÉTICA MOLECULAR:

En Español

Mansilla E, Rodríguez L, Martínez-Fernández ML, Rodríguez de Cía J, García Vicent C, Martínez-Frías ML. Monosomía parcial 10p en un caso con fenotipo similar al síndrome de Ritscher-Schinzel. *Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2006;V,5:18-25. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf

Mansilla E, Rodríguez L, Martínez-Fernández ML, Lara Palma A, Torres A, Morcillo L, Esteban Marfil MV, Martínez-Frías ML. Deleción parcial 5p y duplicación parcial 5q derivadas de una inversión pericéntrica familiar. *Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2007;V,6:12-19. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

Martínez-Frías ML, Cormier-Daire V, Cohn DH, Mendioroz J, Bermejo E, Mansilla E. Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen: Presentación de un caso con una mutación de posible origen español. *Med Clin (Barc)* 2007;128,4:137-140.

En Inglés

Ali M, Hight LJ, Lacombe D, Goizet C, King MD, Tacke U, van der Knaap MS, Lagae L, Rittey C, Brunner HG, von Bokhoven H, Hamel B, Oade YA, Sanchis A, Desguerre I, Cau D, Mathieu N, Moutard ML, Lebon P, Kumar D, Jackson AP, Crow YJ. A second locus for Aicardi-Goutières syndrome at chromosome 13q14-21. *J Med Genet* 2006;43:444-450.

Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, Garner A, Parmar R, Griffith E, Ali M, Semple C, Aicardi J, Babul-Hirji R, Baumann C, Baxter P, Bertini E, Chandler KE, Chitayat D, Cau D, Déry C, Fazzi E, Goizet C, King MD, Klepper J, Lacombe D, Lanzi G, Lyall H, Martínez-Frías ML, Mathieu M, McKeown C, Monier A, Oade Y, Quarrell OW, Rittey CD, Curtis Rogers R, Sanchis A, Stephenson JBP, Tacke U, Till M, Tolmie JL, Tomlin P, Voit T, Weschke B, Geoffrey Woods C, Lebon P, Bonthron DT, Ponting CP, Jackson AP. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. *Nature Genetics* 2006;38:910-916.

Liehr T, Mrasek K, Weise A, Dufke A, Rodríguez L, Martínez Guardia N, Sanchis A, Vermeesch JR, Ramel C, Polityko A, Haas OA, Anderson J, Claussen U, Von Eggeling F, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes-progress towards a genotype-phenotype correlation. *Cytogenet Genome Res* 2006;112:23-34.

Martínez-Frías ML, Pérez B, Desviat LR, Castro M, Leal F, Rodríguez L, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto D, Ugarte M and ECEMC Working Group. Maternal polymorphisms 677C-T and 1298A-C of MTHFR, and 66A-G MTRR genes: Is there any relationship between polymorphisms of the

folate pathway, maternal homocysteine levels, and the risk for having a child with Down syndrome? *Am J Med Genet Part A* 2006;140A:987-997.

- Chabchoub E, Rodríguez L, Galán E, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Martínez-Frías ML, Fryns JP, Vermeesch JR. Molecular characterisation of a mosaicism with a complex chromosome rearrangement: evidence for coincident chromosome healing by telomere capture and neo-telomere formation. *J Med Genet* 2007;44,4:250-256
- Frutos de CA, Vega S, Manzanares M, Flores JM, Huertas H, Martínez-Frías ML, Nieto MA. Snail1 Is a Transcriptional Effector of FGFR3 Signaling during Chondrogenesis and Achondroplasias. *Dev Cell* 2007;13:872-883.
- Rodríguez L, Liehr T, Mrasek K, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, García A, Martínez-Frías ML. Clinical Report: Small supernumerary chromosome marker generating complete and pure trisomy 18p, characterized by molecular cytogenetic techniques and review. *Am J Med Genet Part A* 2007;143A:2727-2732.
- Rodríguez L, Zollino M, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Pérez P, Murdolo M, Martínez-Frías ML. Clinical Report: The first 4p euchromatic variant in a healthy carrier having an unusual reproductive history. *Am J Med Genet Part A* 2007;143A:995-998.
- Tonnies H, Pietrzak J, Bocian E, Macdermont K, Kuechler A, Belitz B, Trautmann U, Schmidt A, Schulze B, Rodríguez L, Binkert F, Yardin C, Kosyakova N, Volleth M, Mkrtchyan H, Schreyer I, von Egeling F, Weise A, Mrasek K, Liehr T. New Immortalized Cell Lines of Patients With Small Supernumerary Marker Chromosome (sSMC): Towards the Establishment of a Cell Bank. *J Histochem Cytochem* 2007;55(6):651-60.
- Zollino M, Lecce R, Murdolo M, Orteschi D, Marangi G, Selicorni A, Midro A, Sorge G, Zampino G, Memo L, Battaglia D, Petersen M, Pandelia E, Gyftodimou Y, Faravelli F, Tenconi R, Garavelli L, Mazzanti L, Fischetto R, Cavalli P, Savasta S, Rodríguez L, Neri G. Wolf-Hirschhorn syndrome-associated chromosome changes are not mediated by olfactory receptor gene clusters nor by inversion polymorphism on 4p16. *Hum Genet* 2007;122:423-430.
- Bonaglia MC, Ciccone R, Gimelli G, Gimelli S, Marelli S, Verheij J, Giorda R, Grasso R, Borgatti R, Pagone F, Rodríguez L, Martínez-Frías ML, van Ravenswaaij C, Zuffardi O. Detailed phenotype-genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: narrowing the critical region for Prader-Willi-like phenotype. *Eur J Hum Genet*, doi:10.1038/ejhg.2008.119.
- Cotarello RP, Valero MC, Prados B, Peña A, Rodríguez L, Fano O, Marco JJ, Martínez-Frías ML, Cruces J. Two new patients bearing mutations in the fukutin gene confirm the relevance of this gene in Walker-Warburg syndrome. *Clin Genet* 2008;73,2:139-145.
- Rodríguez L, Liehr T, Martínez-Fernández ML, Lara A, Torres A, Martínez-Frías ML. A new small supernumerary marker chromosome, generating mosaic pure trisomy 16q11.1-q12.1 in a healthy man. *Molecular Cytogenetics* 2008;1:4. doi:10.1186/1755-8166-1-4.
- Rodríguez L, Martínez-Fernández ML, Mansilla E, Mendioroz J, Arteaga RM, Toral JF, Guardia NM, García A, Centeno F, Pantoja J, Jovani C, Martínez-Frías ML. Screening for subtelomeric chromosome alteration in a consecutive series of newborns with congenital defects. *Clin Dysmorphol* 2008;17:5-12.
- Rodríguez L, Niebuhr E, García A, Martínez-Fernández ML, Peña Segura JL. Research Letter: Be careful with familial unbalanced

chromosome abnormalities!. *Am J Med Genet Part A* 2008;146A:2005-2007.

V. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS RELACIONADOS CON TERATÓGENOS:

En Español

- Martínez-Frías ML. Técnicas de reproducción asistida y defectos congénitos: ¿Riesgo "teratogénico" o genético?. *Evid Pediatr* 2006;2:66.
- Rodríguez-Pinilla E, Fernández Martín P, Mejías Pavón C, Lucas V, Martínez-Frías ML. Resultados de la actividad de los Servicios SITTE y SITE durante el año 2005 y análisis de las llamadas por etnia materna. *Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2006;V,5:92-107. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf
- Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Fernández P, Lucas V, Martínez-Frías ML y Grupo de Trabajo del ECEMC. Análisis de la utilización de medicamentos y otros datos demográficos en la población inmigrante (período 2000-2004). *Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2006;V,5:50-55. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf
- Rodríguez-Pinilla E, Prieto-Merino D, Dequino G, Mejías C, Fernández P, Martínez-Frías ML. Exposición prenatal a glucocorticoides para acelerar la maduración pulmonar fetal y su repercusión sobre el peso, la talla y el perímetro cefálico del recién nacido. *Med Clin (Barc)* 2006;127,10:361-367.
- Mejías C, Rodríguez-Pinilla E, Fernández Martín P, Martínez-Frías ML. Efectos adversos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el tercer trimestre de la gestación y guías de prevención. *Med Clin (Barc)* 2007;128,15:584-589.
- Mejías Pavón C, Rodríguez-Pinilla E, Fernández Martín P, Martínez-Frías ML. Vitamina A y embarazo: Revisión de la literatura y estimación del riesgo teratogénico. *Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2007;V,6:44-52. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf
- Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, Fernández Martín P. Resultados de la actividad de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2006 y análisis de la edad materna y el número de embarazos planeados. *Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2007;V,5:94-99. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

En Inglés

- Martínez-Frías ML, Bermejo E. Do we have enough evidences to consider that infertility treatments may not be causally related with congenital anomalies in newborn infants? (Letter to the Editor). *BMJ* 2006;17 Noviembre. <http://www.bmj.com/cgi/eletters/333/7570/665>.
- Martínez-Frías ML. The biochemical structure and function of methylenetetrahydrofolate reductase provide the rationale to interpret the epidemiological results on the risk for infants with Down syndrome. *Am J Med Genet* 2008;146A:1477-1482.
- Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Prieto-Merino D, Fernández P, Martínez-Frías ML; ECEMC Working Group. Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy: a case-control study in Spain. *Drug Saf* 2008;31,6:537-43.

VI. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS GENERALES:

En Español:

Martínez-Frías ML. Editorial: Reflexiones sobre las Bases Físico-Matemáticas de los Sistemas Biológicos y del Genoma. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,6:VII-XII. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

Martínez-Frías ML. El Genoma Humano: Un Sistema Altamente Complejo. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,6:82-91. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

En Inglés

Rouhani P, Fleming LE, Frías J, Martínez-Frías ML, Bermejo E, Mendioroz J. Pilot study of socio-economic class, nutrition and birth defect in Spain. *Matern Child Health J* 2007;11,4:403-5.

Martínez-Frías ML. Genetic Drift: The Balance of Nature: Reflections on the physics and mathematics structure of the living world and the human genome. *Am J Med Genet* 2008;146A:1781-1787.

VII. PUBLICACIONES SOBRE PREVENCIÓN:

En Español

Martínez-Frías ML y Grupo de Trabajo de ECEMC. Adecuación de las dosis de ácido fólico en la prevención de defectos congénitos. *Med Clin (Barc)* 2007;128,16:609-616.

En Inglés

Martínez-Frías M. Folic acid: a public-health challenge. (Letter to the Editor). *Lancet* 2006;24,367 (9528):2057.

VIII.
EQUIPO DE COLABORADORES
DEL GRUPO PERIFÉRICO DEL ECEMC
EN 2008

EQUIPO DE COLABORADORES DEL ECEMC EN 2008*

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

ANDALUCÍA

Alvarez Gil, D.	Cabra	Martínez Espinosa, N.	Jaén
Ananías Sotelo, E.A.	Antequera	Martínez Padilla, M.C.	Jaén
Antelo, L.	La Línea	Mascort Vaca, G.	Cabra
Armenteros Campillo, J.M.	Úbeda	Millán Miralles, L.	Jaén
Arroyo Muñoz, M.E.	Montilla	Miranda Valdivieso, M.	Antequera
Babiano Fernández, M.A.	Úbeda	Montiel Crespo, R.	La Línea
<u>Barcia Ruiz, J.M.</u>	<u>Cabra</u>	Montoro Ruiz, J.F.	Úbeda
Becerra Martínez, M.L.	Montilla	Morcillo García, L.	Úbeda
Broncano Lupiáñez, S.	Motril	Moreno García, J.	Estepona
Campo Muñoz, T. del	Jaén	Núñez Tovar, F.	La Línea
Cañuelo Ruiz	Antequera	Ojeda Espino, C.M.	Cabra
Casanova Bellido, M.	Puerto Real	Peñalva Moreno, G.	La Línea
Casanova Román, M.	La Línea	Pérez Fernández, F.	Cabra
Cebriá Tormos, G.	Puerto Real	Ramos García	Antequera
<u>Cid Galache, P.</u>	<u>Motril</u>	Rodríguez Leal, A.	Motril
<u>Colli Lista, G.</u>	<u>Estepona</u>	Salazar Quero, J.C.	Jaén
Criado Molina, A.	Montilla	Sánchez Sánchez, I.M.	Jaén
Cruz Moreno, J. de la	Jaén	<u>Tapia Barrios, J.M. de</u>	<u>Puerto Real</u>
Cruz Morgado, D. de la	Cabra	Toro Codes, M. de	Jaén
Espinosa López, D.	La Línea	Torres Torres, A.	Úbeda
<u>Esteban Marfil, M.V.</u>	<u>Jaén</u>	Trillo Belizón, C.	Motril
<u>Fernández Gómez, E.</u>	<u>Antequera</u>	Valdivia Bautista, L.	Cabra
<u>Gallardo Hernández, F.L.</u>	<u>Montilla</u>	Valenzuela Soria, A.	Motril
Garriguet López, J.	Montilla	Vázquez Navarrete, S.	La Línea
Gascón Jiménez, F.J.	Montilla		
<u>Gomar Morillo, J.L.</u>	<u>La Línea</u>	ARAGÓN	
Gómez Vida, J.M.	Motril	Azanza Montull, C.	Huesca
Gutiérrez Moro, C.	La Línea	Botaya, A.	Huesca
Jover Oliver, J.M.	La Línea	Bustillo Alonso, M.	Barbastro
<u>Lara Palma, A.</u>	<u>Úbeda</u>	<u>Calvo Aguilar, M.J.</u>	<u>Barbastro</u>
Leiva Gea, I.	Jaén	Carrasco Almazor, J.	Barbastro
Lesmes Márquez, M.	Montilla	Erdozaín Rodríguez, G.	Barbastro
Madero López, J.	Úbeda	Ferrer Lozano, M.	Huesca
Martín García, J.A.	Motril	Labay Matías, M.	Teruel
Martínez Colmenero, M.C.	Jaén	Lacasa Arregui, A.	Huesca
		Laguna Mallada, P.	Barbastro

Martín Calama, J.
Miguel, C. de
Muñoz Albillos, M.S.
Oliván del Cacho, M.J.
Valero Adán, M.T.
Valle, F.

Teruel
Teruel
Teruel
Huesca
Teruel
Teruel

PRINCIPADO DE ASTURIAS

Alvarez Berciano, F.
Argüelles Fernández, J.
Camblor Alonso, L.A.
Claros González, I.J.
Díaz Martín, J.J.
Espinosa Pérez, M.J.
Fernández González, P.
García Amorín, Z.
García-N. Fernández, M.
González Martínez, C.
González Martínez, M.T.
Haro Monteros, N.
Junco Petrement, M.P.
Lastra Areces, B.
Martínez Vales, T.
Mayoral González, B.
Méndez Alvarez, J.R.
Monreal Pérez, A.
Pérez Iglesias, R.
Pérez Solís, D.
Pinto Blázquez, J.
Quiles Masip, A.
Riaño Galán, I.
Rodríguez Pando, M.C.
Sáenz de Santamaría G., I.
Sánchez Martínez, P.
Suárez Menéndez, M.E.
Suárez Tomás, I.
Vázquez Fernández, J.A.
Velasco Alonso, J.

Avilés
Cangas del Narcea
Cangas del Narcea
Cangas del Narcea
Avilés
Riaño
Cangas del Narcea
Riaño
Riaño
Cangas del Narcea
Riaño
Avilés
Riaño
Cangas del Narcea
Avilés
Cangas del Narcea
Riaño
Avilés
Avilés
Cangas del Narcea
Avilés
Riaño
Avilés
Riaño
Cangas del Narcea
Cangas del Narcea
Avilés
Avilés
Avilés
Avilés

ISLAS BALEARES

Aparicio García, P.
Azúa Brea, B. de
Cálvo Pérez, A.
Díaz Román, C.
Filgueira Posse, A.
Fontdemora Lleó, F.
Herrero Pérez, S.
Hervás, J.A.
Jiménez Ignacio, F.
Marcó Lliteras, T.
Marqués, A.

Palma de Mallorca
Palma de Mallorca
Manacor
Palma de Mallorca
Palma de Mallorca
Palma de Mallorca
Palma de Mallorca
Palma de Mallorca
Manacor
Manacor
Palma de Mallorca

CANARIAS

López Mendoza, S.
Luis Escudero, J.F. de
Sierra, N.
Trujillo Armas, R.

Santa Cruz de Tenerife
Santa Cruz de Tenerife
Santa Cruz de Tenerife
Santa Cruz de Tenerife

CANTABRIA

Cagigas Daza, P.
Canduela Martínez, V.
Docio Nieto, S.
Mongil Ruiz, I.

Laredo
Laredo
Laredo
Laredo

CASTILLA-LA MANCHA

Alvarez Estrada, P.
Amezcuea Recover, A.
Boullosa Costa, A.
Bravo Cantarini, F.
Carrascosa Romero, C.
Cruz Avilés, E.
Díaz Conejo, R.
Estévez Molinero, F.
Félix Rodríguez, V.
García Arroyo, L.
García García, A.
García Martínez, M.J.
García Mazario, M.J.
García-Pardo Recio, J.G.
García Sánchez, A.
Garrido Vecino, H.
González Jimeno, A.
González de Merlo, G.
Güemes Hidalgo, M.
Hoyos Vázquez, M.S.
Jiménez Bustos, J.M.
Jiménez Monteagudo, M.
Martín Delgado, C.M.
Medina Monzón, C.
Myrick Alvarez, A.
Navas Alonso, P.I.
Ortgado Matamala, A.
Pangua Gómez, M.
Pantoja Bajo, A.
Pareja Grande, J.
Peregrín González, J.I.
Portela Silva, J.
Rodríguez Fuertes, F.
Ruiz Cano, R.
Salvat Germán, F.
Sánchez Enfedaque, A.
Sánchez Estévez, C.
Sánchez-R. Sánchez-G., D.

Guadalajara
Albacete
Hellín
Hellín
Albacete
Puertollano
Toledo
Toledo
Toledo
Toledo
Guadalajara
Cuenca
Guadalajara
Valdepeñas
Toledo
Valdepeñas
Toledo
Albacete
Toledo
Albacete
Guadalajara
Hellín
Toledo
Albacete
Valdepeñas
Toledo
Guadalajara
Guadalajara
Toledo
Puertollano
Hellín
Albacete
Valdepeñas
Albacete
Hellín
Valdepeñas
Puertollano
Toledo

Sarrión Cano, M.
 Tebar Gil, R.
 Tejada Martínez, G.
 Torrecillas Cañas, J.
 Ureta Huertos, A. de
Vázquez García, M.S.
 Valle Pérez, R. del
 Veganzones Pérez, M.
 Villalba Castaño, C.
 Vivas Moresco, M.F.

CASTILLA Y LEÓN

Aparicio Lozano, P.
 Arriba Méndez, S. de
 Arroyo Bravo, A.
 Ballesteros Gómez, F.
 Bello Martínez, B.
 Campo Fernández, M.N.
 Casanueva Pascual, T.
 Castaño Almendral, J.L.
Centeno Malfaz, F.
 García Martínez, L.
 Hernández González, N.
 Herrera Martín, M.
 Maillo del Castillo, J.M.
 Marrero Calvo, M.
 Mata Franco, G. de la
 Martín de la Lastra, A.
 Martín Sanz, A.
Marugán Isabel, V.M.
Mousallem Dimian, A.G.
 Muro Tudelilla, J.M.
Nieto Conde, M.C.
 Ochoa Sangrador, C.
 Quesada Segura, G.
 Ramos Nogueiras, P.
 Romero Escós, M.D.
 Ruíz Canseco, A.
Rupérez Peña, S.M.
 Villar Villanueva, A.

CATALUÑA

Agulló Martí, J.
 Ametller Malfaz, E.
 Barco Alván, J.
 Bargalló, E.
 Borell Molins, C.
Bringué Espuny, J.
 Cardona Barberán, A.
 Casals Rodríguez, C.

Cuenca
 Albacete
 Hellín
 Cuenca
 Toledo
Albacete
 Toledo
 Toledo
 Toledo
 Toledo

Burgos
 Ávila
 Zamora
 Ávila
 Valladolid
 Valladolid
 Zamora
 Zamora
 Zamora
Valladolid
 Zamora
 Zamora
 Segovia
 Ávila
 Ávila
 Burgos
 Ávila
 Ávila
Zamora
Medina del Campo
 Valladolid
Segovia
 Zamora
 Valladolid
 Zamora
 Segovia
 Ávila
 Ávila
 Medina del Campo

Palamós
 Girona
 Lleida
 Girona
 Girona
Lleida
 Tortosa
 Terrassa

Casas Satre, C.
Caubet Busquet, I.
 Cueto González, A.M.
 Durán Núñez, A.
 Eslava, E.
 Fernández, R.
Foguet Vidal, A.
 García Cardo, E.
García González, M.M.
 Genaró Jornet, P.
 Gomá Brufau, A.R.
 Jiménez Cañadas, E.
 Legaz, G.
 Maciá Martí, J.
 Marco Pérez, J.J.
 Margarit Mayol, J.
 Martínez Santana, S.
 Medrano, J.
 Mercé Gratacós, J.
Moral García, A.
 Pesarrodona Isern, A.
 Peray Baiges, de M.
 Plaja Román, P.
 Rey, Y.
Rosal Roig, J.
 Sacristán Vázquez, E.
Sánchez Fernández, M.
 Sant Calpe, A.
 Segarra García, E.
 Sorní Hubrecht, A.
 Teixidor Feliu, R.
 Torrent Bosch, S.
 Torres Simón, J.M.
 Trujillo Fagundo, A.
 Urciel, S.
 Vázquez Ruiz, M.
 Villalobos Arévalo, P.

EXTREMADURA

Arroyo Carrera, I.
 Barrio Sacristán, A.R.
 Calderón, J.L.
Cardesa García, J.J.
 Carlone Martín, G.
 Carretero Díaz, V.
 Casas Gómez, J.
 Cimadevilla Sánchez, C.E.
Contreras Suay, J.
 Fernández Epifanio, J.L.
 Galán Gómez, E.

Girona
Vielha
 Terrassa
 Girona
 Palamós
 Palamós
Olot
 Palamós
Figuères
 Tortosa
 Lleida
 Girona
 Vielha
 Girona
 Lleida
 Terrassa
 Girona
 Lleida
 Tortosa
Terrassa
 Terrassa
 Olot
 Palamós
 Palamós
Tortosa
 Olot
 Girona
 Terrassa
 Olot
 Tortosa
 Olot
 Girona
 Palamós
 Girona
 Girona
 Figueres
 Figueres

Cáceres
 Cáceres
 Coria
Badajoz
 Plasencia
 Cáceres
 Naval Moral de la Mata
 Cáceres
Coria
 Plasencia
 Badajoz

COMUNIDAD VALENCIANA

Aguilar Torres, R.	Valencia	Lurbe Ferrer, E.	Valencia
Aparici Gonzalo, S.	Valencia	Marcos Puig, B.	Valencia
Balansá Chancosa, R.	Valencia	<u>Martínez Carrascal, A.</u>	<u>Requena</u>
Belda Galiana, I.	Ontinyent	<u>Mestre Ricote, J.L.</u>	<u>Alicante</u>
Blanquer Fagoaga, L.	Valencia	Micó Micó, A.	Ontinyent
Calvo Rigual, F.	Xàtiva	Moya Benavent, M.	Alicante
Cambra Sirera, J.	Xàtiva	Olivares Rosell, J.M.	Torreveija
<u>Climent Alberola, S.</u>	<u>Xàtiva</u>	Pellicer Martínez, A.	Valencia
<u>Climent Alberola, S.</u>	<u>Ontinyent</u>	Pérez Ramón, D.	Valencia
Codoñer Franch, P.	Valencia	<u>Pi Castán, G.</u>	<u>Alzira</u>
Correcher Medina, P.	Xàtiva	Pont Colomer, M.	Valencia
Escandón Alvarez, J.	Valencia	Presencia Rubio, G.	Xàtiva
Ferrer González, P.	Requena	Quiles Durá, J.L.	Elche
Ferrer Ripollés, V.	Ontinyent	Reig Purón, M.	Xàtiva
García García, A.	Valencia	Rodríguez García, M.J.	Requena
<u>García Vicent, C.</u>	<u>Valencia</u>	Rometsch, S.	Requena
Garrido García, B.	Valencia	Roselló Sastre, E.	Valencia
<u>González de Dios, J.</u>	<u>Torreveija</u>	<u>Sanchis Calvo, A.</u>	<u>Valencia</u>
Hernández Marco, R.	Valencia	Santapáu Votá, J.	Ontinyent
<u>Hortelano, V.</u>	<u>Elche</u>	Terol Piqueras, J.	Ontinyent
Ibáñez Mico, S.	Torreveija	Vicente Rodríguez, N.	Xàtiva
		Vizcaíno Díaz, C.	Elche

IX.
CENTROS HOSPITALARIOS PARTICIPANTES
EN EL ECEMC (1976-2008)

CENTROS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2008)

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

CENTROS CON DATOS DISPONIBLES DURANTE EL PERIODO EN ESTUDIO (2007)

ANDALUCÍA

36. Servicio de Pediatría del Hospital Antequera. ANTEQUERA (Málaga). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.
44. Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil del Complejo Hospitalario. JAEN. Jefe de Servicio: Dr. J. De La Cruz Moreno.
62. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital S.A.S. LA LINEA DE LA CONCEPCION (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.L. Gomar Morillo. Jefe de Sección de Anatomía Patológica: Dra. S. Vázquez Navarrete.
68. Servicio de Pediatría del Hospital Infanta Margarita. CABRA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Barcia Ruiz.
79. Servicio de Pediatría del Hospital General Básico. MOTRIL (Granada). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Leal.
94. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. PUERTO REAL (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. M. Casanova Bellido.
109. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital San Juan de La Cruz. UBEDA (Jaén). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Lara Palma. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J.F. Montoro Ruiz.
140. Servicio de Línea Materno Infantil-Pediatría del Hospital de Montilla. MONTILLA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J. Garriguet López.
142. Servicio de Pediatría de Hospiten Estepona. ESTEPONA (Málaga). Jefe de Servicio: Dra. G. Colli Lista.

ARAGÓN

74. Servicio de Pediatría del Hospital General San Jorge. HUESCA. Jefe de Servicio: Dr. A. Lacasa Arregui.
90. Servicio de Pediatría del Hospital Obispo Polanco. TERUEL. Jefe de Servicio: Dr. M. Labay Matías.
91. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. BARBASTRO (Huesca). Jefe de Servicio: Dra. M.J. Calvo Aguilar.

PRINCIPADO DE ASTURIAS

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

Servicio de Ginecología: Dr. A. Monreal Pérez. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. J. Velasco Alonso.

55. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Valle del Nalón. RIAÑO-LANGREO (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Quiles Masip. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dra. M.P. Junco Petrement.
86. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Carmen y Severo Ochoa. CANGAS DEL NARCEA (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. P. Fernández González. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Argüelles Fernández. Jefe de Sección de Anatomía Patológica: Dr. I.J. Claros González.

ISLAS BALEARES

16. Servicio de Pediatría del Hospital Mateu Orfila. MAHON (Baleares). Jefe de Servicio: Dr. M. Martínez Val.
130. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología de la Fundación Hospital Manacor. MANACOR (Baleares). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. T. Marcó Lliteras. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Calvo Pérez.
143. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Son Llätzer. PALMA DE MALLORCA (Baleares). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.A. Hervás. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Marqués.

CANARIAS

27. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Ntra. Sra. de La Candelaria. SANTA CRUZ DE TENERIFE (Santa Cruz de Tenerife). Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. R. Trujillo Armas.

CANTABRIA

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

CASTILLA-LA MANCHA

2. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de La Luz. CUENCA. Jefe de Servicio: Dr. M. Sarrión Cano.
3. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. GUADALAJARA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Jiménez Bustos.
13. Unidad de Neonatología y Servicio de Ginecología del Hospital Virgen de La Salud. TOLEDO. Jefe de Servicio de Neonatología: Dra. A. de Ureta Huertos.
18. Servicio de Pediatría del Hospital Santa Bárbara. PUERTOLLANO (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. E. Cruz Avilés.
20. Servicio de Pediatría del Hospital José Gutiérrez Ortega. VALDEPEÑAS (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. J.G. García-Pardo Recio.
85. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario Universitario. ALBACETE. Jefe de Servicio

de Pediatría: Dr. R. Tebar Gil. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. G. González de Merlo.

97. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Hellín. HELLÍN (Albacete). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Salvat Germán. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.I. Peregrín González.

CASTILLA Y LEÓN

9. Servicio de Pediatría del Hospital General. SEGOVIA. Jefe de Servicio: Dr. M. Herrera Martín.
14. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital General Virgen de La Concha. ZAMORA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. T. Casanueva Pascual. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J.L. Castaño Almendral.
38. Servicio de Pediatría del Hospital General Yagüe. BURGOS. Jefe de Servicio: Dr. G. de la Mata Franco.
51. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Río Hortega. VALLADOLID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.M. Muro Tudelilla.
73. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid). Jefe de Servicio: Dr. A. Villar Villanueva.

CATALUÑA

4. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Dr. Trueta. GIRONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Maciá Martí.
5. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Arnau de Vilanova. LLEIDA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A.R. Gomá Brufau. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Barco Alván.
12. Servicio de Pediatría del Hospital Verge de La Cinta. TORTOSA (Tarragona). Jefe de Servicio: Dr. J. Mercé Gratacós.
75. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. FIGUERES (Girona). Jefe de Servicio: Dra. P. Villalobos Arévalo.
77. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Mutua de Terrassa. TERRASSA (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Margarit Mayol. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Pesarrodona Isern.
81. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Sant Jaume. OLOT (Girona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Foguet Vidal. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. M. de Peray Baiges.
102. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Val D'Aran. VIELHA (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Caubet Busquet.

EXTREMADURA

23. Servicio de Pediatría del Hospital General San Pedro de Alcántara. CACERES. Jefe de Servicio: Dr. V. Carretero Díaz.
87. Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil del Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. BADAJOZ. Jefe de Departamento: Dr. J.J. Cardesa García.
98. Servicio de Pediatría del Hospital Campo Arañuelo. NAVALMORRAL DE LA MATA (Cáceres). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Martín.
99. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen del Puerto. PLASENCIA (Cáceres). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Epifanio.
100. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Ciudad de Coria. CORIA (Cáceres). Jefe de Servicio de

Pediatría: Dr. J. Contreras Suay. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J.L. Calderón.

104. Servicio de Pediatría del Hospital General. LLERENA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.P. Martínez Garrido.

GALICIA

29. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario. VI- GO (Pontevedra). Jefe de Servicio: Dr. J. Antelo Cortizas.
119. Servicio de Pediatría del Hospital Da Costa. BURELA (Lugo). Jefe de Servicio: Dr. M. Silveira Cancela.

LA RIOJA

129. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Fundación Calahorra. CALAHORRA (La Rioja). Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Elosegui.

COMUNIDAD DE MADRID

8. Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Santa Cristina. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. del Río Ganuza.
113. Servicio de Pediatría del Hospital El Escorial. EL ESCORIAL (Madrid). Jefe de Sección: Dra. M.P. Robles Cascallar.
115. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Severo Ochoa. LEGANES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Arregui Sierra.

REGIÓN DE MURCIA

30. Servicio de Pediatría y Servicio de Oftalmología del Hospital Rafael Méndez. LORCA (Murcia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.A. López Soler.
35. Servicio de Pediatría del Hospital Santa María del Rosell. CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. Calvo Celada.
59. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen del Castillo. YECLA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. García de León González.
89. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Materno Infantil Virgen de La Arrixaca. MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. M. López Sánchez-Solís.
95. Servicio de Pediatría del Hospital Los Arcos. SANTIAGO DE LA RIBERA (Murcia). Jefe de Servicio: Dra. P. Díez Lorenzo.
105. Servicio de Pediatría del Hospital San Carlos. MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Martín Caballero.
107. Servicio de Pediatría de la Clínica Virgen de La Vega. MURCIA. Jefe de Servicio: Dra. M.J. Rubio Pérez.

PAÍS VASCO

7. Servicio de Pediatría del Hospital Donostia. SAN SEBASTIAN (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dr. E. González Pérez Yarza.
58. Servicio de Pediatría del Hospital Civil de Basurto. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. A. Delgado Rubio.
66. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Zumárraga. ZUMARRAGA (Guipúzcoa). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. L. Arranz Arana. Jefe de Servicio de Ginecología: Dra. C. Alvarez Leal.

COMUNIDAD VALENCIANA

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

46. Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario. EL-CHE (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Quiles Durá.
50. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Doctor Peset. VALENCIA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. P. Codonier Franch. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Pellicer Martínez. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. J. Escandón Alvarez.
111. Servicio de Pediatría del Hospital General. REQUENA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. A. Martínez Carrascal.
116. Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario San Juan. ALICANTE. Jefe de Servicio: Dr. M. Moya Benavent.
122. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Lluís Alcanyis. XATIVA (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Calvo Rigual. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. G. Presencia Rubio.
124. Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. E. Lurbe Ferrer.
135. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital General. ONTINYENT (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. S. Climent Alberola. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J. Terol Piqueras.
139. Servicio de Pediatría del Hospital de La Ribera. ALZIRA (Valencia).
144. Servicio de Pediatría del Hospital de Torrevieja. TORREVIEJA (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J. González de Dios.

CENTROS CON DATOS NO DISPONIBLES EN EL PERIODO EN ESTUDIO (2007) Y DISPONIBLES EN EL PERIODO ANTERIOR (1980-2006)

ANDALUCÍA

1. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. MALAGA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Martínez Valverde. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Abehsera.
6. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juan Ramón Jiménez. HUELVA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. de Estefanía Vázquez. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.M. Garzón Sánchez.
45. Servicio de Pediatría del Centro Materno-Infantil de la Ciudad Sanitaria Virgen de Las Nieves. GRANADA. Jefe de Servicio: Dr. J. Moreno Martín.
61. Servicio de Pediatría del Hospital Punta de Europa. ALGECIRAS (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. J. Guerrero Vázquez.
70. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal Valle de los Pedroches. POZOBLANCO (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.
76. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Naval San Carlos. SAN FERNANDO (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. P. Gutiérrez Barrio.
128. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Poniente. EL EJIDO (Almería). Jefe de Area Materno-Infantil: Dr. J. Alvarez Aldean.
137. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital La Inmaculada. HUERCAL-OVERA (Almería). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Sánchez García. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. L. Aceituno Velasco.

ARAGÓN

121. Servicio de Pediatría del Consorcio Hospitalario de Jaca. JACA (Huesca).

PRINCIPADO DE ASTURIAS

17. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Jarrío. COAÑA (Asturias). Jefe de Sección de Pediatría: Dr. C. Loza Cortina. Jefe de Sección de Ginecología y Obstetricia: Dr. R. Maroto Páez.
52. Servicio de Pediatría del Hospital General de Asturias. OVIEDO (Asturias). Jefe de Servicio: Dr. M. Roza Suárez.

CANARIAS

31. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de Los Volcanes. LANZAROTE (Las Palmas). Jefe de Servicio: Dr. J. Henríquez Esquivroz.
60. Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil. LAS PALMAS (Las Palmas). Jefe de Servicio: Dr. J. Calvo Rosales.
69. Servicio de Pediatría del Hospital Insular Nuestra Señora de Los Reyes. HIERRO (Santa Cruz de Tenerife).

CANTABRIA

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

CASTILLA-LA MANCHA

19. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de Altagracia. MANZANARES (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. J.M. López Gómez.
21. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Ntra. Sra. de Alarcos. CIUDAD REAL. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. I. Condado Rojas.

CASTILLA Y LEÓN

40. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria Virgen Blanca. LEÓN. Jefe de Servicio: Dr. H. González Aparicio.
64. Servicio de Pediatría del Hospital General Río Carrión. PALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. C. Rojo del Nozal.
84. Servicio de Neonatología del Hospital Clínico Universitario. VALLADOLID. Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Calvo.

CATALUÑA

37. Servicio de Neonatología de la Casa de la Maternidad de la Diputación de Barcelona. BARCELONA. Jefe de Servicio: Dr. X. Carbonell Estrany.
63. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Servicio de Genética del Institut Dexeus. BARCELONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Baraibar Castelló. Jefe de Servicio de Obstetricia: Dr. J.M. Carrera Maciá.
82. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Universitari Sant Joan. REUS (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Escribano. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. P. Caballé Busquets.
83. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Fundació Sant Hospital. LA SEO D'URGELL (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M. Carrera i Agustí. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Durán i Argemi.

- 110.** Servicio de Pediatría del Hospital de Palamós. PALAMOS (Girona). Jefe de Servicio: Dr. J. Agulló Martí.
- 120.** Servicio de Pediatría de la Clínica Bofill. GIRONA. Jefe de Servicio: Dra. I. Puig Segarra.
- 132.** Servicio de Neonatología del Hospital de L'Esperit Sant. SANTA COLOMA DE GRAMANET (Barcelona). Jefe de Servicio: Dr. J.J. Martí Solé.
- 136.** Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Comarcal. MORA D'EBRE (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Serrano Aguiar. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. R. Iranzo Balta.
- 141.** Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Sant Jaume. CALELLA (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Ballester Martínez. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Suñé Gispert. Jefe de Departamento de Obstetricia y Ginecología: Dr. J.A. Mulá Rosias.

GALICIA

- 24.** Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario Cristal Piñor. OURENSE. Jefe de Departamento: Dr. F. Martinón Sánchez.
- 25.** Servicio de Pediatría del Hospital Arquitecto Marcide. EL FERROL (A Coruña). Jefe de Servicio: Dr. R. Fernández Prieto.
- 78.** Servicio de Neonatología del Hospital Teresa Herrera. A CORUÑA. Jefe de Servicio: Dr. G. Rodríguez Valcárcel.
- 92.** Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Montecelo. PONTEVEDRA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Fontoira Suris. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Calvo Celada. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. M. Carballal Lugo.
- 127.** Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Pontevedra. PONTEVEDRA.
- 134.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal Do Salnes. VILAGARCIA DE AROUSA (Pontevedra).

LA RIOJA

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

COMUNIDAD DE MADRID

- 22.** Servicio de Pediatría, Servicio de Genética y Servicio de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Nuestra Señora de La Concepción. MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M. Ruiz Moreno. Jefe de Servicio de Genética: Dra. C. Ayuso. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J. Díaz Recasens.
- 32.** Servicio de Pediatría del Hospital Doce de Octubre. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. Beláustegui.
- 34.** Servicio de Pediatría del Hospital Militar Central Gómez Ulla. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Serrano Galnares.
- 56.** Servicio de Neonatología del Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. V. Pérez Sheriff.
- 93.** Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. GETAFE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. E. Sáez Pérez.
- 96.** Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. ALCALA DE HENARES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. E. García de Frías.

- 112.** Servicio de Pediatría del Hospital Central de la Defensa. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. F. Saucedo López.
- 114.** Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital La Zarzuela. MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M.A. Alonso Gómez.
- 117.** Servicio de Pediatría del Hospital Madrid. MADRID. Jefe de Servicio: Dra. S. González Moreno.
- 133.** Servicio de Pediatría del Hospital Madrid Montepíncipe. BOADILLA DEL MONTE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. L. Sánchez de León.
- 138.** Servicio de Neonatología, Servicio de Ginecología, Servicio de Radiología y Servicio de Laboratorio de USP Clínica San José. MADRID. Jefe de Servicio de Neonatología: Dr. A. García-Sicilia López.

REGIÓN DE MURCIA

- 103.** Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal del Noroeste. CARAVACA DE LA CRUZ (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. A. Garrido Sánchez.
- 106.** Servicio de Pediatría del Hospital Naval del Mediterráneo. CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J. González Pérez.
- 108.** Servicio de Pediatría del Hospital Cruz Roja. CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fandiño Eguía.

COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA

- 15.** Servicio de Pediatría-Neonatología y Servicio de Ginecología del Hospital Virgen del Camino. PAMPLONA (Navarra). Jefe de Sección de Pediatría-Neonatología: Dr. J. Egués Jimeno. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Ezcurdia Gurpegui.

PAÍS VASCO

- 41.** Servicio de Pediatría del Hospital Ortiz de Zárate. VITORIA (Alava). Jefe de Servicio: Dr. A. Borderas Gaztambide.
- 48.** Servicio de Pediatría de la Clínica Materna Ntra. Sra. de La Esperanza. VITORIA (Alava). Jefe de Servicio: Dr. R. Resines Llorente.
- 54.** Servicio de Pediatría del Instituto de Maternología y Puericultura. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. S. Sanz Sánchez.
- 57.** Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil Enrique Sotomayor. CRUCES BARACALDO (Vizcaya). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Rodríguez Soriano. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Rodríguez Escudero.
- 65.** Servicio de Neonatología de la Clínica Virgen Blanca. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. R. Laplana Calvo.

COMUNIDAD VALENCIANA

- 71.** Servicio de Neonatología del Hospital Infantil La Fe. VALENCIA. Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. C. Canosa.
- 80.** Servicio de Pediatría del Hospital Francisco de Borja. GANDIA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Rico Gil.
- 118.** Servicio de Pediatría de la Clínica Virgen del Consuelo. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. M. Vento Torres.
- 123.** Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. J. Brines Solanes.
- 125.** Departamento de Pediatría del Hospital Casa de Salud. VALENCIA. Jefe de Departamento: Dr. C.A. Canosa.

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

PRINCIPADO DE ANDORRA

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

CENTROS CON DATOS DISPONIBLES ÚNICAMENTE EN EL PERIODO 1976-79 (REFERIDOS SÓLO A RECIÉN NACIDOS VIVOS)

ANDALUCÍA

10. Servicio de Pediatría de la Residencia Maternal de la Ciudad Sanitaria de la S.S. Virgen del Rocío. SEVILLA. Jefe de Servicio: Dr. M. Recasens.

CASTILLA-LA MANCHA

11. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. Ntra. Sra. del Prado. TALAVERA DE LA REINA (Toledo). Jefe de Servicio: Dr. J. Ruiz Gómez.

GALICIA

26. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. Hermanos Pedrosa Posada. LUGO. Jefe de Servicio: Dr. A. Morales Rondono.

CENTROS QUE COLABORARON EN EL PERIODO 1980-2007, Y CUYOS DATOS NO SE INCLUYEN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE SÓLO COLABORARON DURANTE EL PERIODO DE PRUEBA

ANDALUCÍA

43. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. Virgen del Mar. ALMERIA. Jefe de Servicio: Dr. López Muñoz.
72. Servicio de Pediatría del Hospital General Santa María del Puerto. PUERTO DE SANTA MARIA (Cádiz). Jefe de Servicio: Dra. A. González del Amo.

PRINCIPADO DE ASTURIAS

88. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. Enrique Cangas. MURIAS-MIERES (Asturias).

EXTREMADURA

49. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. Polígono Nueva Ciudad. MERIDA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Arroyo Fernández.

COMUNIDAD DE MADRID

67. Servicio de Neonatología del Hospital La Paz. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Quero Jiménez.

CENTROS CUYOS DATOS NO FIGURAN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE NO ENVIARON DATOS DE RECIÉN NACIDOS MUERTOS

ANDALUCÍA

42. Servicio de Pediatría del Hospital Fernando Zamacola. CADIZ. Jefe de Servicio: Dr. J. Toscano Montes de Oca.
47. Servicio de Pediatría del Hospital General Primo de Rivera. JEREZ DE LA FRONTERA (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. J. Ortiz Tardío.

CENTROS EN PERIODO DE PRUEBA PARA SU INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2008

CASTILLA Y LEÓN

145. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles. AVILA. Jefe de Servicio de Pediatría: J.M. Maillo del Castillo. Jefe de Servicio de Ginecología: A. Martín de la Lastra.

CATALUÑA

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

CENTROS DE PRÓXIMA INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2008

ANDALUCÍA

- . Servicio de Pediatría del Hospital San Agustín. LINARES (Jaén).
--. Servicio de Pediatría del Hospital Costa del Sol. MARBELLA (Málaga).

CATALUÑA

82. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Sant Joan. REUS (Tarragona).



Andalucía



Principado de Asturias



Cantabria



Castilla-La Mancha



Castilla y León



Comunidad Valenciana



Extremadura



Galicia



Región de Murcia

