

# BOLETÍN *del* ECCEMC

Revista de Dismorfología y Epidemiología

ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS



## MEMORIA ANUAL DEL AÑO 2012

Datos correspondientes al año 2011

Serie VI | N.º 2 | 2012

# **BOLETÍN** *del* **ECEMC**

*Revista de Dismorfología y Epidemiología*

**MEMORIA ANUAL DEL AÑO 2012**  
Datos correspondientes al año 2011

Disponible en Internet

<http://revistas.isciii.es/ecemc>  
<http://publicaciones.isciii.es>

Serie VI | N.º 2 | 2012

**SUMARIO**

<b>Editorial</b> .....	10
<b>La investigación en anomalías congénitas y el Sistema Nacional de Salud.</b> <i>Joaquín Arenas Barbero</i> .....	10
<b>I. Dismorfología y Genética Clínica</b> .....	11
<b>Síndrome de Johnson-McMillin: Descripción del primer paciente de España.</b> <i>M.L. Martínez-Frías, R. Arteaga, M.L. Martínez-Fernández, E. Bermejo-Sánchez</i> .....	12
<b>Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos.</b> <i>M.L. Martínez-Frías, L. Cuevas, Grupo Periférico del ECEMC, E. Bermejo-Sánchez</i> .....	18
<b>II. Citogenética y Genética Molecular</b> .....	56
<b>Un nuevo paciente con deleción 10p y revisión de la literatura. Estudio de la correlación genotipo-fenotipo.</b> <i>A. MacDonald, M.L. Martínez-Fernández, I. Aceña, M.L. Serrano Madrid, R. Romero Gil, E. Bermejo-Sánchez, M.L. Martínez-Frías</i> .....	57
<b>III. Aspectos Epidemiológicos</b> .....	72
<b>Informe de Vigilancia Epidemiológica de anomalías congénitas en España sobre los datos registrados por el ECEMC en el período 1980-2011.</b> <i>E. Bermejo-Sánchez, L. Cuevas, Grupo Periférico del ECEMC, M.L. Martínez-Frías</i> .....	73
<b>IV. Teratología Clínica</b> .....	111
<b>Prescripción de fármacos durante el embarazo: ¿Cuáles son los “teratógenos” que siempre se deben evitar?</b> <i>M.L. Martínez-Frías</i> .....	112
<b>The use of prescription drugs during pregnancy: What are the “teratogens” that should always be avoided?</b> <i>M.L. Martínez-Frías. [This article is the English translation of a large summary of the previous article in Spanish]</i> .....	123
<b>V. Otros Resultados: Actividad Traslacional</b> .....	131
<b>Actividad de los Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2011.</b> <i>P. Fernández Martín, M.R. García Benítez, M.M. Real Ferrero, M.L. Martínez-Frías</i> .....	132
<b>Resúmenes de los Pósteres presentados en la XXXV Reunión Anual del ECEMC</b> .....	140

<b>VI. Otros aspectos</b> .....	163
Hot Spots (Investigaciones importantes) .....	164
Noticias del ECEMC .....	168
Fundación 1000 sobre defectos congénitos .....	169
<b>VII. Publicaciones del ECEMC en el período 2010-2012</b> .....	171
<b>VIII. Equipo de Colaboradores del Grupo Periférico del ECEMC en 2012</b> .....	180
<b>IX. Centros hospitalarios participantes en el ECEMC en el período 1976-2012</b> .....	187

## CONSEJO EDITORIAL

### EDITORA

**María Luisa Martínez-Frías**

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

Profesora del Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

### COMITÉ CIENTÍFICO EDITORIAL

#### Pediatría/Genética/Dismorfología

**John C. Carey**

(Dismorfología, Genética Clínica). Professor and Vice Chair. Department of Pediatrics. University of Utah Sciences Center. Salt Lake City, Utah. Estados Unidos.

**Michael Cohen Jr.**

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

**Jaime L. Frías**

(Pediatría-Genética-Dismorfología). Profesor Emérito University of South Florida College of Medicine, Tampa (Florida). Visiting Scientist, McKing Consulting, Inc. Division of Birth Defects and Developmental Disabilities. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (Georgia). Estados Unidos.

**John M. Opitz**

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

**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**

Servicio de Neonatología y Coordinador de Investigación, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España.

**José Quero Jiménez**

Catedrático de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid. Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

#### Genética/Citogenética

**José Fernández Piqueras**

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

**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.

## Biología del Desarrollo

### Salvador Martínez Pérez

Catedrático de Anatomía y Embriología Humana. Vicedirector del Instituto de Neurociencias. Universidad Miguel Hernández-CSIC. Sant Joan d'Alacant, Alicante, España.

### Ángela Nieto Toledano

Directora de la Unidad de Neurobiología del Desarrollo, Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC, Sant Joan d'Alacant, Alicante, España.

## Farmacología/Teratología Clínica

### Francisco J. De Abajo Iglesias

(Farmacología). Subdirector del Departamento de Farmacología de la Universidad de Alcalá de Henares. Responsable de la Unidad de Farmacología Clínica y Secretario del CEIC del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid, España.

### Fernando García Alonso

(Farmacología Clínica). Director Científico. Grupo Ferrer Internacional. Barcelona, España.

### 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, España.

## Epidemiología de Defectos Congénitos

### Pierpaolo Mastroiacovo

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

## Ginecología

### Sagrario Mateu

Servicio de Salud Materno-Infantil. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid, España.

## 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, España.

## Bioestadística

### David Prieto Merino

Lecturer. Medical Statistics Unit, London School of Hygiene & Tropical Medicine. Londres, Reino Unido.

### Luis Prieto Valiente

Profesor del Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid, España.

## EQUIPO DE REDACCIÓN

**María Luisa Martínez-Frías**

Directora de Redacción

**Eva Bermejo-Sánchez**

**María Lourdes Cuevas Catalina**

**Gema Llorente Cerro**

**Consuelo Ferreras Méndez**

Sección de Epidemiología y Genética Clínica

**Paloma Fernández Martín**

**María Regla García Benítez**

**María Montserrat Real Ferrero**

Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información Telefónica

**María Luisa Martínez-Fernández**

**María Isabel Aceña Villoslada**

**Alexandra H. Macdonald**

Sección de Citogenética y Genética Molecular

**Cristina Arroyo Moreno**

**Azahara Maldonado de Dios**

**María José Velasco Galicia**

Técnicos de laboratorio

**Mariano Llorente Cerro**

**Nuria González Cordero**

Informática

**Mercedes Rodríguez Adrada**

**María de los Ángeles Fernández Guijarro**

Secretaría

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

## Organismos y Entidades que durante el año 2012 han contribuido al mantenimiento del ECEMC y sus actividades, incluyendo los dos Servicios de Información Telefónica.

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

- Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.
- Consejerías de Sanidad y Servicios de Salud de las siguientes Comunidades Autónomas:
  - Principado de Asturias
  - Cantabria
  - Castilla y León
  - Galicia
  - Región de Murcia
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - "Cooperación y Voluntariado 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.



## REDACCIÓN Y ADMINISTRACIÓN

**Edita**

ECEMC, CIAC

Instituto de Salud Carlos III

Avda. Monforte de Lemos, 5. Pabellón 3, 1ª planta

28029 Madrid (España)

**Editora**

M.L. Martínez-Frías

**Fecha de edición**

Diciembre de 2012

ISSN de la versión digital: 2255-0860

NIPO en línea: 725120519

NIPO Libro electrónico: 725120524

Diseño y maquetación: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado

**Disponible en Internet**<http://revistas.isciii.es/ecemc><http://publicaciones.isciii.es>

© Boletín del ECEMC

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

## Editorial

**La investigación en anomalías congénitas y el Sistema Nacional de Salud****Joaquín Arenas Barbero***Director del Instituto de Salud Carlos III en el momento de edición de este Boletín*

Bol ECCEM Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 10-10 (2012)

Han transcurrido más de diez años desde que se inició la colaboración entre el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la organización Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECCEM), cuyo grupo coordinador está ubicado en el Centro de Investigación de Anomalías Congénitas del ISCIII, centro que lideró desde su creación la Dra. M<sup>a</sup> Luisa Martínez-Frías y que pasa a estar a cargo de su colega, la Dra. Eva Bermejo. Como parte del compromiso que el ISCIII ha venido teniendo con las líneas de trabajo desarrolladas por ECCEM, desde el año 2011 nuestra institución incorpora la edición digital de su boletín dentro de nuestro programa editorial, asegurando una difusión de su actividad a toda la comunidad de profesionales y especialistas del ámbito de la salud.

ECCEM es un claro ejemplo de trabajo en red de forma multidisciplinaria y traslacional, que apuesta por integrar el potencial científico y humano de profesionales de numerosos ámbitos (médicos, biólogos, especialistas en informática y personal auxiliar). Su misión fundamental es desarrollar a nivel nacional un programa de investigación sobre las causas por las que se producen alteraciones del desarrollo embrionario y fetal, cuyo resultado es la generación de malformaciones congénitas en niños recién nacidos. La frecuencia de estas alteraciones en el nacimiento se sitúa en torno a un 2-3% a nivel mundial y se encuadran, en la gran mayoría de los casos, dentro de la definición de enfermedades raras (ER), al tratarse de patologías que presentan una frecuencia mucho menor de 5 casos por cada 10.000 individuos.

La labor que ECCEM ha estado desarrollando desde hace casi 40 años, es muy relevante por múltiples razones. A través de su registro de recién nacidos con defectos congénitos, se determina no sólo la frecuencia de las alteraciones, sino sus posibles causas mediante estudios clínicos y epidemiológicos multidisciplinarios. Además, a través del SITTE (Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español) y el SITE (Servicio de Información Telefónica para la Embarazada), dirigidos respectivamente a profesionales médicos y a la población general, llevan a cabo la difusión de la información científica obtenida y actualizada hacia quienes deben ponerla en práctica.

Resulta por ello indiscutible, que el destacado valor que genera el ECCEM se encuentra en la difusión y traslación que hacen de sus resultados de investigación, al Sistema Nacional de Salud y a toda la sociedad. El conocimiento que generan permite la planificación y distribución eficiente de los recursos disponibles en la atención de los pacientes; la priorización de líneas asistenciales; una mejor formación de los profesionales sanitarios lo que se traduce en una mejora de la calidad asistencial y del bienestar del paciente y sus familias y, sin duda alguna, un incremento de la cultura sanitaria de la sociedad.

No obstante y a pesar de los logros conseguidos en todos estos años, debemos ser conscientes de que aún queda mucho camino por recorrer. Factores como el efecto que el incremento de la edad parental posee sobre la aparición de defectos congénitos así como las preguntas que aún quedan por resolver en cuanto a las causas genéticas de muchas de las patologías registradas, son sólo algunos de los aspectos en los que estoy seguro que el grupo ECCEM seguirá investigando como lo han hecho hasta la fecha: con rigor científico, con orientación multidisciplinaria, realizado de forma altruista y prestando a toda la población un gran servicio para la mejora de nuestro Sistema Nacional de Salud.

## I. DISMORFOLOGÍA Y GENÉTICA CLÍNICA

---

## Síndrome de Johnson-McMillin: Descripción del primer paciente de España

### María Luisa Martínez-Frías

*Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.  
Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), y ECEMC. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Madrid.  
Jefe del Grupo U724 del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER).*

### Rosa Arteaga

*Servicio de Pediatría, Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria. Santander.*

### María Luisa Martínez-Fernández

*CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.  
Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), y ECEMC. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Madrid.*

### Eva Bermejo-Sánchez

*Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Madrid.  
Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), y ECEMC. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Madrid.  
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.*

Corresponsal: [mlmartinez.frias@isciii.es](mailto:mlmartinez.frias@isciii.es)

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 11-17 (2012)

## Summary

### Title: Johnson-McMillin syndrome (JMS): description of the first patient in Spain.

The JMS (OMIM: 147770) is a rare autosomal dominant neuroectodermal disorder characterized by alopecia, ear malformations, conductive hearing loss, anosmia/hyposmia, and hypogonadotropic hypogonadism. Moreover, some additional features have been described so far (congenital heart defect, cleft palate, mild facial asymmetry, tendency to caries, and mental retardation).

Herein we report on a patient with this condition who exhibits many of the features previously described, including alopecia, malformed auricles, conductive hearing loss, facial asymmetry, and developmental delay. Interestingly, she also has features that have not been reported yet, such as preauricular pits and tags, broad depressions at the external lateral areas close to the eyes, and an abnormal left lower eyelid.

This phenotype supports the involvement of the ectoderm and neuroectoderm of the first two branchial arches in the embryologic basis of this condition. Indeed, alopecia, dental anomalies, defects of the choanae, part of the palatal valves, hypothalamic axis and hypogonadotropic hypogonadism, of epidermic origin, are derived from the ectoderm. Other defects as craniofacial alterations, including inner ear, preauricular tags, ear pits, and even microtia, and facial palsy, are derived from the neural crest, as also are the cardiac malformations.

As far as we have known, the patient described here, represents the first case published from Spain.

**Palabras clave/Key words:** Johnson-McMillin, síndrome / Johnson-McMillin, syndrome.

## INTRODUCCIÓN

En el año 1983, Johnson y cols.<sup>1</sup> publicaron una familia de 26 personas en tres generaciones, de las que 16 estaban afectadas por un conjunto de anomalías congénitas que mostraban una herencia autosómica dominante y variabilidad clínica en su expresión. La lista de alteraciones incluía: alopecia, anosmia/hiposmia, sordera conductiva, orejas despegadas y sobresalientes, microtia y/o atresia del conducto auditivo externo, asimetría facial leve, fisura del paladar, tendencia marcada a desarrollar caries, cardiopatía congénita, retraso mental de leve a más grave, e hipogonadismo por deficiencia de LH/FSH. Un segundo grupo de autores publicaron en 1987 el segundo paciente con el mismo síndrome<sup>2</sup> y fue seguido por el caso publicado en 1993 por Hennekam y Holtus,<sup>3</sup> que lo denominaron síndrome de Johnson-McMillin (JMS, de sus siglas en inglés). Posteriormente, se publicaron otros cinco trabajos en los que se aceptaba tanto el modelo de herencia dominante, como la variabilidad en la expresión clínica de los pacientes<sup>4-8</sup>.

En este artículo se describe un nuevo caso con JMS (OMIM:147770) que, por lo que sabemos, podría ser el primer caso que se publica en nuestro país.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

El paciente nos es remitido a la edad de 6 meses desde la consulta de neuropediatría de uno de los hospitales del ECEMC, para evaluación diagnóstica y, por tanto, no forma parte del Registro del ECEMC. Se trata de una niña, fruto del primer embarazo de unos padres sanos y no consanguíneos, con edades de 34 años la madre y 35 el padre, cuando nació la niña. En relación con los antecedentes del embarazo se indica que transcurrió con normalidad, sin exposiciones de riesgo, y la madre afirma que no fumó ni ingirió bebidas alcohólicas, ni consumió otras drogas.

El parto ocurrió a las 40+3 semanas, y la recién nacida tuvo una valoración de Apgar de 8/9, con somatometría neonatal dentro de los valores normales, siendo su peso 2.490 g. (percentil 3-10), la talla 47 cm. (p10-25), y el perímetro cefálico 32,5 cm. (p10-25). En la exploración neonatal, se observó un angioma rojo vinoso a nivel occipital de 4x4cm. (Figura 1a), fontanela anterior de 1x1cm., pabellones auriculares alterados (Figura 1 y 2), con mamelones preauriculares, microtia III derecha y ausencia de conducto auditivo externo, desviación de la comisura bucal hacia la izquierda, e hipoplasia del músculo triangular del labio. Además presenta dos comunicaciones interventriculares de 3 mm. cada una. La piel es muy fina, con escasa pigmentación y con alopecia, siendo el pelo que se observa muy ralo y también poco pigmentado, incluso en el que se aprecia en las cejas. La paciente no tiene pestañas (Figura 2a-d), y presentaba un aumento de secreción lacrimal. Las ecografías cerebral y abdominal con doppler, fueron normales. El estudio electroencefalográfico y los potenciales evocados visuales fueron también normales, pero los potenciales evocados auditivos mostraron pérdida grave de audición (umbral superior a 70 dB).

La niña tuvo estimulación temprana, y a los 6 meses el desarrollo psicomotor está dentro de la normalidad. La somatometría a esta edad muestra un perímetro cefálico y peso en el percentil 3, y la talla en el percentil 20.

## RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS REALIZADOS

Se realizó el cariotipo de alta resolución (550-850 bandas), que resultó normal, y estudio de las regiones subteloméricas, que también fueron normales. Se realizó un estudio de MLPA (con la SALSA MLPA P201-B1) que hibrida específicamente en 33 de los 38 exones del gen *CHD7* (localizado en 8q12.2, y relacionado con el CHARGE) que fue normal. Finalmente se realizó un array-CGH (60K), que también resultó normal.

Figura 1. a) Detalle del angioma en la parte posterior del cráneo, b) Detalle de las manos, y c) Detalle de los pies.

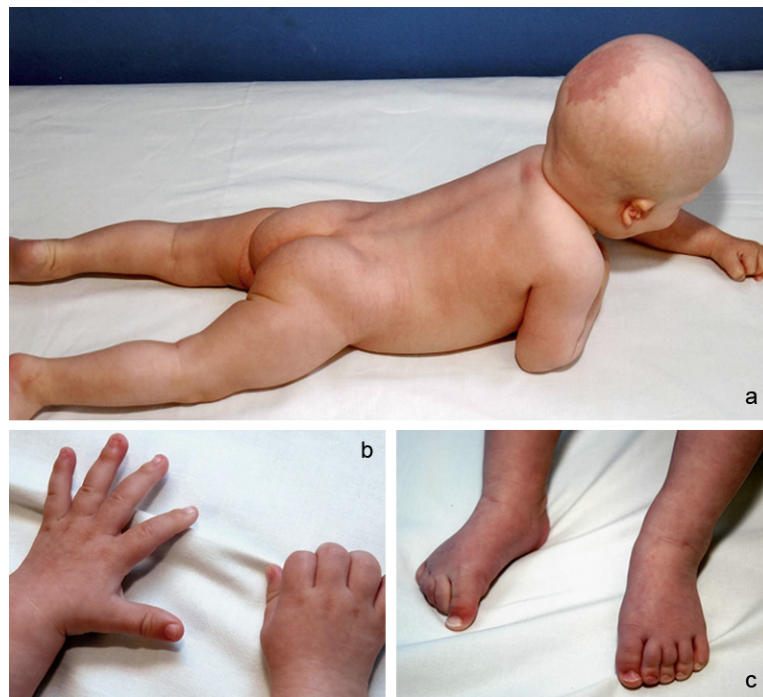


Figura 2. Aspecto facial de la paciente, destacando la alopecia y los defectos de ambos pabellones auriculares. a) Detalle del lado derecho de la cara y oreja del mismo lado. Desviación de comisuras bucales hacia abajo, b) Aspecto frontal de la cara, c) Perfil derecho, donde se aprecia el defecto de la oreja, d) Detalle del lado izquierdo de la cara y pabellón auricular.



## DISCUSIÓN

El JMS se considera muy poco frecuente, aunque realmente no se conoce su frecuencia. Hasta el año 2005 se habían publicado alrededor de 20 pacientes<sup>1-7</sup>, documentándose transmisión de padres a hijos, por lo que se considera un síndrome autosómico dominante con expresión variable. De hecho, el fenotipo varía tanto en la gravedad de la expresión como en el número y tipos de alteraciones que se presentan en los distintos pacientes, incluso dentro de la misma familia. En algunos de los trabajos publicados se cuantifica esa variabilidad clínica, y en la revisión realizada por Cushman y cols.<sup>7</sup> en el año 2005, se muestra que la frecuencia de las diferentes características clínicas varía desde el 100% para la alopecia, seguida en orden decreciente por: asimetría/parálisis facial (85%), microtia y sordera conductiva (80%), estenosis de coanas y anosmia (75%), anomalías dentales (71%), microcefalia (67%), retraso del crecimiento (58%), retraso mental de intensidad variable (56%), cardiopatías congénitas (31%), e hipogonadismo hipogonadotrópico (29%). No obstante, hay que tener presente que como los diferentes pacientes se describen a distintas edades, algunas de las manifestaciones pueden no haber sido detectadas en el momento de la publicación de cada paciente (por ejemplo, la anosmia o el hipogonadismo hipogonadotrópico).

Más recientemente, Zechi-Ceide y cols.<sup>8</sup>, publicaron el caso de un paciente que presentaba alopecia, cejas con muy poco pelo, muy fino y blanco, coloboma de párpados inferiores, y los superiores anómalos y con muy pocas pestañas, que eran finas y blancas; los ojos los tenía hundidos y con importante hipoplasia bilateral de los arcos zigomáticos. Los pabellones auriculares estaban despegados y con alteraciones, pero no tenía microtia ni alteraciones del conducto auditivo, aunque a los cuatro años tenía problemas de audición y anosmia. Estos autores propusieron que este paciente podría presentar una nueva forma de disostosis mandíbulo-facial, aunque también podría ser un caso extremo de JMS.

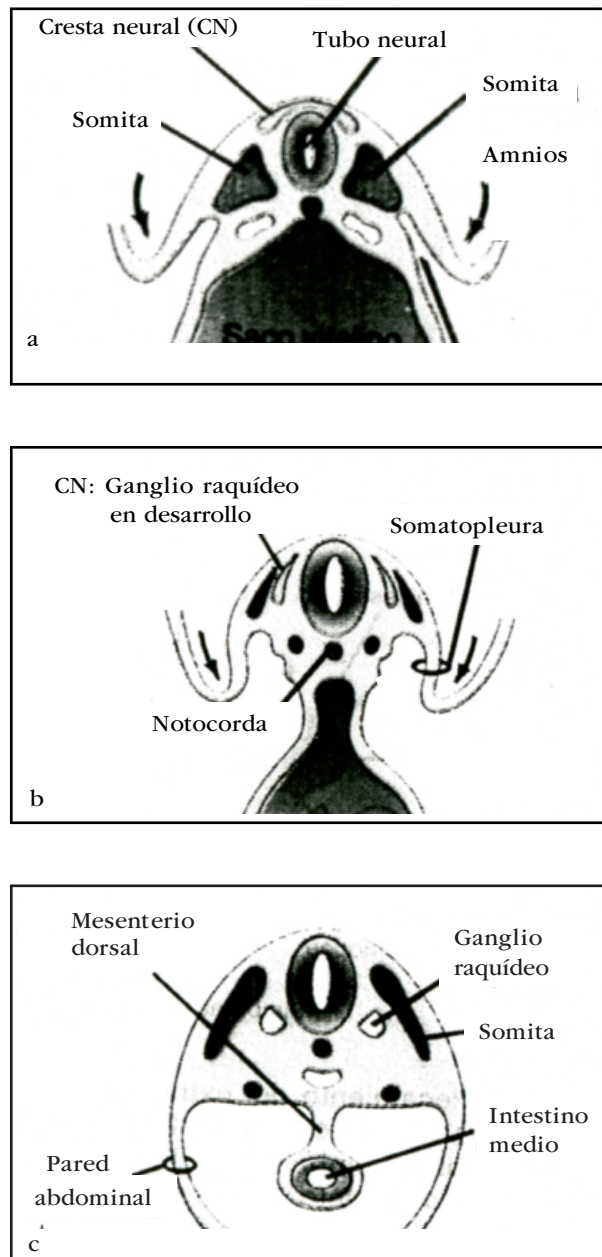
Las características clínicas del JMS, sugieren una alteración ectodérmica-neuroectodérmica, como ya apuntaron Johnson y cols. en 1983<sup>1</sup>. En realidad, si evaluamos el desarrollo embrionario de los defectos que presenta, observamos lo siguiente. En la tercera semana del desarrollo se forma la placa neural a partir del ectodermo embrionario (Figura 3a), que posteriormente dará lugar a la formación de las tres partes del sistema nervioso (SN): el SN central (encéfalo y médula), el SN periférico (neuronas externas al SN central, y nervios craneales), y el SN autónomo o vegetativo, con neuronas que inervan el músculo liso, músculo cardíaco, epitelio glandular y combinaciones. Cuando los pliegues neurales se fusionan dan lugar al tubo neural (que formará el SN central) y la cresta neural (que dará lugar a la mayor parte del SN periférico y del autónomo). Además, la cresta neural originará una proliferación celular que migrará contribuyendo al desarrollo de una gran variedad de estructuras (1.º arco branquial o mandibular, el 2.º arco branquial o hioideo, pares craneales como el V o trigémino y el VII o facial, los cojinetes endocárdicos, etc.). Por tanto, gran parte, si no todos los defectos presentes en los pacientes con JMS, podrían explicarse como alteraciones del desarrollo ecto-neuroectodérmico. Así:

a) Las alteraciones epidérmicas (de origen ectodérmico) y del neuroectodermo, explicarían los problemas del pelo (como la alopecia total o parcial), piel y glándulas, los bulbos olfatorios, dientes, hipotálamo, pituitaria anterior, coanas y de parte de las valvas palatinas; también explicarían las alteraciones del eje hipotálamo/hipofisario, que dan lugar al hipogonadismo hipogonadotrópico que presentan algunos pacientes con JMS.

b) Las alteraciones de la cresta neural cefálica y de los dos primeros arcos branquiales explicarían los defectos de estructuras craneofaciales que derivan de los mismos, y que afectarían a las estructuras del oído interno y externo, incluyendo diferentes grados, desde apéndices preauriculares hasta el tipo más grave de microtia, y también explican la parálisis facial que se ha descrito en estos pacientes.

c) Como las células de la cresta neural también participan en el desarrollo cardíaco, explicarían las alteraciones cardíacas como los defectos de septación y cojinetes endocárdicos y defectos conotruncales como la tetralogía de Fallot.

Figura 3. Cuarta semana de desarrollo prenatal: a) posición de la cresta neural; b) migración de la cresta neural y formación del ganglio raquídeo; c) ganglio raquídeo formado.



Hasta el presente, y aunque ya se conocen genes que participan en la regulación del desarrollo de la cresta neural y derivados de los arcos branquiales, no se ha identificado gen alguno relacionado en este síndrome. Por otra parte, sólo en el paciente publicado por Zechi-Ceide y cols.<sup>8</sup>, y en el que se describe en este artículo, se ha realizado un análisis de array-CGH, y en ambos casos los resultados han sido normales. En consecuencia, como se ha observado transmisión padres-hijos, se considera compatible con una herencia autosómica dominante.

En el diagnóstico diferencial se deben incluir otros cuadros y síndromes clínicos también de herencia autosómica dominante, como el de Treacher Collins (OMIM:154500), el espectro óculo-aurículo-vertebral (OMIM: 164210), el síndrome BRESHECK (OMIM:308205), y diferentes tipos de disostosis mandíbulo-facial.

Aunque el síndrome de Johnson-McMillin se considera muy poco frecuente, cabe la posibilidad de que en algunos pacientes no sea reconocido como tal. Por ello, nos ha parecido importante publicarlo en el Boletín del ECEMC. Además, tener claro el diagnóstico implica que hay que vigilar posibles problemas auditivos para su control, ya que muchos de estos pacientes tienen problemas de lenguaje y se considera que podrían ser causados por la deficiencia auditiva que no se detectó con la antelación suficiente. Asimismo, debe efectuarse un estudio cardiológico completo para descartar alteraciones a ese respecto, así como controles odontológicos frecuentes, especialmente en los primeros años, por el mayor riesgo de caries, y estudio y control endocrinológico en relación con el hipogonadismo hipogonadotrópico. En los pacientes con retraso o déficit cognitivo, pueden establecerse también medidas que contribuyan a su mejor adaptación.

## REFERENCIAS

1. **Johnson** VP, McMillin JM, Aceto Jr. T, Bruins G. A newly recognized neuroectodermal syndrome of familial alopecia, anosmia, deafness, and hypogonadism. *Am J Med Genet.* 1983;15:497-506.
2. **Johnston** K, Golabi M, Hall B, Ito M, Grix A. Alopecia-anosmia-deafness-hypogonadism syndrome revisited: Report of a new case. *Am J Med Genet.* 1987;26:925-927.
3. **Hennekam** RC, Holtus FJ. Johnson-McMillin syndrome: report of another family. *Am J Med Genet.* 1993;47:714-716.
4. **Bankier** A, Rose CM. Johnson-McMillin syndrome: Report of another family. *Am J Med Genet.* 1994;52:493.
5. **Schweitzer** DN, Yano S, Earl DL, Graham JM Jr. Johnson-McMillin syndrome, a neuroectodermal syndrome with conductive hearing loss and microtia: report of a new case. *Am J Med Genet A.* 2003;120A:400-405.
6. **De Metsenaere** F, Mortier G, Dhont M. Hypogonadotropic hypogonadism in a female with the Johnson-McMillin syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1728-1729.
7. **Cushman** LJ, Torres-Martinez W, Weaver DD. Johnson-McMillin syndrome: report of a new case with novel features. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73:638-641.
8. **Zechi-Ceide** RM, Guión-Almeida ML, Jehee FS, Rocha K, Passos-Bueno MR. Mandibulofacial dysostosis, severe lower eyelid coloboma, cleft palate, and alopecia: A new distinct form of mandibulofacial dysostosis or a severe form of Johnson-McMillin syndrome? *Am J Med Genet A.* 2010;152A:1838-1840.
9. **Guión-Almeida** ML, Vendramini-Pittoli S, Passos-Bueno MR, Zechi-Ceide RM. Mandibulofacial syndrome with growth and mental retardation, microcephaly, ear anomalies with skin tags, and cleft palate in a mother and her son: autosomal dominant or X-linked syndrome? *Am J Med Genet A.* 2009;149A:2762-2764.

## **Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos**

### **M.L. Martínez-Frías**

*ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.*

*Depto. de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.*

*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.*

### **L. Cuevas**

*ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.*

*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.*

### **Grupo Periférico del ECEMC**

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

### **E. Bermejo-Sánchez**

*Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.*

*ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.*

*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.*

Corresponsal: [mlmartinez.frias@isciii.es](mailto:mlmartinez.frias@isciii.es)

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 18-55 (2012)

## **Summary**

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

This chapter is aimed at epidemiologically analyze the main clinical aspects of the infants with congenital defects registered by ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) during the period 1980-2011. A total of 2,735,086 newborns were surveyed, and 1.47% of them (40,329) had congenital defects detected during the first 3 days of life. This global frequency has significantly diminished along the time, mainly as a consequence of terminations of pregnancy (ToP) after the detection of fetal anomalies. This decrease is very marked for blastogenetic defects. The distribution of cases by clinical presentation of their defects revealed that 73.91% had isolated defects, 13.58% were multiply malformed, and 12.51% had different syndromes. The decreasing trend along the time affects all forms of clinical presentation. The etiologic distribution of infants with congenital defects is also presented: 20.46% had a genetic cause, 1.37% was due to environmental causes, 20.19% were multifactorial, and 57.98% were of unknown cause. The different syndromes identified are listed in Tables 5-11, separated by type of cause, and the minimal estimate of their frequency is also included.

A special attention was paid to the distribution of the different types of syndromes (regarding their etiology), by ethnic groups in Spain.

**Palabras clave/Key words:** Análisis clínico-epidemiológico, ECEMC, defectos congénitos, etiología, grupo étnico/**Clinical-epidemiological analysis, ECEMC, congenital defects, etiology, ethnic group.**

## INTRODUCCIÓN

Como viene siendo una constante –y uno de los objetivos fundamentales de la investigación del ECEMC– en este capítulo se analizan los distintos tipos de defectos congénitos (Cuadro 1), sus tipos de presentación clínica (Cuadro 2), los periodos del desarrollo prenatal en los que se producen (Cuadro 3), y las causas que se han identificado (Cuadro 4). Dado que la frecuencia individual de cada uno de los tipos de defectos es muy baja, este análisis se realiza considerando el total de recién nacidos con defectos del registro del ECEMC, al que se le añade el último año (que en este Boletín, es el año 2011). No obstante, también se ofrecen algunos análisis referidos a este último año, comparativamente con el período anterior.

La metodología y estructura de las tablas y gráficas sigue siendo la misma de los Boletines anteriores<sup>1,2</sup>, incluyendo los Cuadros en los que se definen los distintos aspectos, antes mencionados.

### Cuadro 1. Definición de las alteraciones del desarrollo embrionario/fetal según los conceptos de la Dismorfología

**Defecto Congénito:** Incluye cualquier alteración del desarrollo embrionario y fetal, sea física, funcional, sensorial o psíquica.

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

- Alteración de la forma o estructura física normal de un órgano o parte corporal (por ej.: dedos unidos o en exceso, ausencia de extremidades, tetralogía de Fallot, etc)
- Alteración patológica del tamaño normal, tanto por exceso como por defecto, de un órgano o parte corporal (microcefalia, macrocefalia, macrodactilia, etc)
- Alteración de la localización de un órgano o parte corporal (dextrocardia, situs inversus, etc)

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

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

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

En este nuevo artículo, junto al epígrafe sobre la metodología empleada, sólo se va a describir la población estudiada, y se comentarán los resultados más relevantes que se observen al aumentar la población con la inclusión de la correspondiente a los nacimientos del año 2011. No obstante, remitimos al lector interesado en conocer con más detalle la metodología clínica que se sigue en el ECEMC, a esta misma sección de Boletín del año 2008<sup>3</sup>.

En los resultados que se describen en este artículo, seguimos observando el importante descenso de recién nacidos con ciertos tipos de defectos congénitos, como consecuencia del impacto del diagnóstico prenatal y la subsiguiente interrupción voluntaria de muchos de los embarazos (IVE) en los que se detectó una alteración fetal.

Igualmente, también se siguen manteniendo las dificultades para que esas IVE por malformaciones fetales, sean estudiadas para tratar de identificar las causas, y ofrecer a las parejas una correcta información sobre la posibilidad de que puedan repetirse en otros embarazos. Por tanto, y aunque esta situación ya la hemos expuesto en otros artículos<sup>2,4</sup> y a diferentes autoridades sanitarias sin resultados, seguiremos insistiendo en comentar que: *la normativa no debería limitarse a proporcionar a las parejas las vías legales para la mera interrupción del embarazo. Es necesario ampliarla para que las IVE por malformaciones, incluyan el estudio completo del feto (que debe incluir al menos el cariotipo y necropsia) para que, en la medida de lo posible, se puedan conocer las causas de sus malformaciones. Porque sólo con este conocimiento, se podrá informar a la pareja sobre sus potenciales riesgos (o su inexistencia) de que esas alteraciones se repitan en futuros embarazos. En otras palabras, que se incluya la posibilidad de obtener el conocimiento necesario para ofrecer la información precisa a los padres y propiciar una prevención primaria, que es la que impide que se altere el desarrollo embrionario y fetal, favoreciendo que el niño nazca sano.* Porque esta acción, no sólo evitaría el sufrimiento de estas parejas, sino que es altamente rentable desde el punto de vista sanitario y social.

#### Cuadro 2. Grupos de niños por tipo de presentación clínica de sus defectos congénitos

**Aislados:** Son niños que presentan un solo defecto congénito

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

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

**Secundarios:** Se refiere a aquellos defectos que, en realidad, no son alteraciones primarias (o intrínsecas) del desarrollo de la estructura de que se trate, sino que se producen como consecuencia de la presencia de otro defecto, que sería la auténtica alteración primaria del desarrollo. Por ejemplo, la ausencia de partes de las extremidades como consecuencia de una alteración vascular que impidió un flujo sanguíneo adecuado, dando lugar a la amputación de la parte distal; o la deformidad posicional de los pies con apariencia de pies zambos, motivada por la inmovilidad provocada por una espina bífida.

## MATERIAL

### Población estudiada

La información que analizamos corresponde a los 2.735.086 niños recién nacidos (sean vivos o muertos) durante el periodo 1980-2011. Es decir, que a los 2.648.286 niños controlados en el periodo 1980-2010 (y ya estudiado en el informe anterior publicado en el Boletín<sup>1</sup>) se añade la población de nacimientos controlados durante el año 2011 (86.800). Del total de nacimientos estudiados, 40.329 niños presentaron defectos congénitos, lo que corresponde a una frecuencia de 1,47%. En el año que ahora analizamos (2011), entre los 86.800 nacimientos estudiados se detectaron 895 recién nacidos que presentaron defectos congénitos mayores o menores detectados durante los 3 primeros días de vida, lo que implica una frecuencia de 1,03%.

**Cuadro 3. Periodos morfogenéticos y tipos de alteraciones del desarrollo que se producen en cada uno de ellos**

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

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

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

Dado que en este artículo se analizan los aspectos clínicos, la población que vamos a estudiar es la de los 40.329 niños con malformaciones y otros defectos congénitos. Como ya hemos expuesto en este capítulo de los Boletines de años anteriores, hemos de recordar que el ECEMC es un sistema dinámico, por lo que si en alguno de los niños registrados en años anteriores se identificara posteriormente algún otro defecto y/o la causa, esta información se agrega a la historia de esos niños en la base de datos, lo que permite mantener ésta actualizada. Por tanto, se pueden producir variaciones en los datos clínicos y causales que se analizan en cada Boletín en relación a los mostrados en los de años anteriores. Esto es necesario porque el objetivo más importante de la investigación del ECEMC es conocer las causas en cada uno de los niños afectados, para ofrecer a las familias una información adecuada sobre lo que tiene el niño y su pronóstico, junto a la existencia/inexistencia de riesgo de repetición en otros hijos y en otros miembros de la familia.

## MÉTODOS

### 1. Análisis de los grupos clínicos

Como ya se ha expuesto en diferentes trabajos<sup>5,6</sup>, en cada niño con defectos congénitos, se codifican todas y cada una de las alteraciones del desarrollo que presente (sean mayores o menores/leves), y luego, se trata de establecer posibles relaciones patogénicas entre esos defectos, de modo que se reconoce –y codifica– el patrón clínico que presenta, conforme a los tipos de defectos y causas que se exponen en los Cuadros 1-4. De esta forma, podemos seleccionar los niños por diferentes tipos de defectos, patrones o causas, para establecer grupos de estudio homogéneos y bien tipificados. Por ejemplo, se pueden estudiar de forma específica los que tienen una determinada secuencia, tanto si es el único defecto primario del niño, como si forma parte de un cuadro con otras malformaciones (polimalformado), o es parte del patrón de un síndrome, pudiendo diferenciar entre estas tres posibilidades; también se pueden estudiar por tipo de campo de desarrollo (Cuadro 3), así como por las distintas causas, y por cualquier otra variable, sea clínica, familiar, por distintas exposiciones prenatales, entre otras muchas, de las más de 300 variables de las que se dispone en cada caso y control.

## Cuadro 4. Grupos de causas conocidas

**Génica:** Incluye varios tipos de síndromes cuya causa es debida a alteraciones genéticas no cromosómicas:

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

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

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

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

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

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

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

## 2. Análisis de frecuencias

Como siempre se ha venido haciendo, para cualquier análisis de frecuencias de defectos por años o periodos más amplios, se ha comenzado agrupando un periodo de años durante los cuales se constató que la frecuencia de los distintos tipos de defectos congénitos fue estable, y sin diferencias estadísticamente significativas entre las comunidades autónomas. Este periodo corresponde al comprendido entre los años 1980 y 1985, fecha anterior a la posibilidad legal para realizar una IVE por defectos fetales en España. Por tanto, es un periodo que muestra la frecuencia basal (o poblacional) de cada defecto en nuestra población de recién nacidos. Por ello, se considera como el periodo de referencia o *periodo base*, en los análisis de frecuencias. Es importante disponer de este periodo, ya que la frecuencia basal de las alteraciones del desarrollo embrionario y fetal, varía de unas poblaciones a otras.<sup>7,8</sup>

## 3. Metodología de análisis estadístico

Para determinar si las tendencias de las distintas distribuciones temporales son, o no, estadísticamente significativas, o si son debidas a oscilaciones de los tamaños de las muestras, se ha llevado a cabo un *análisis de regresión lineal*, mediante el que se obtienen tres valores de la prueba de la ji-cuadrado. Uno de ellos indica si existe o no tendencia (que en las gráficas aparece abreviado como  $\chi^2_{\text{TEND.}}$ ), y tiene un grado de libertad. El segundo valor de la ji-cuadrado, tiene  $k-2$  grados de libertad (abreviado como  $\chi^2_{\text{DESV.}}$ ),

donde « $k$ » es el número de clases estudiadas (en este trabajo, períodos de tiempo), e indica si el ajuste de la distribución a una línea recta muestra, o no, desviaciones significativas por las que no se puede ajustar a esa linealidad. Por último, obtenemos un valor de la ji-cuadrado que tiene  $k-1$  grados de libertad (abreviado como  $\chi^2_{\text{ENTRE}}$ ), donde « $k$ » es también el número total de clases estudiadas; si es estadísticamente significativo cuando no hay una tendencia lineal, podemos considerar que las variaciones entre los períodos estudiados no son debidas al azar (con un error máximo del 5%), sino que se pueden inferir diferencias reales entre las frecuencias registradas en los distintos años o períodos.

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

#### 4. Definición de los Grupos étnicos y de los Inmigrantes

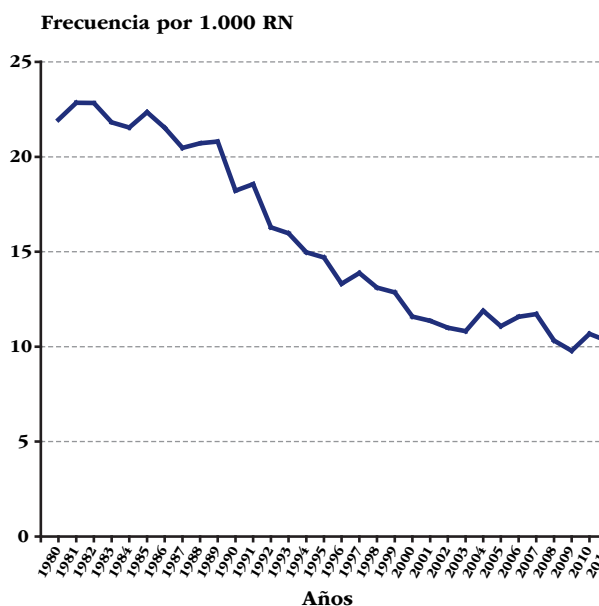
Como siempre, el *grupo étnico* de los niños se determina en el ECEMC teniendo en cuenta la etnia de los 4 abuelos, de modo que serán de etnia blanca cuando los cuatro abuelos son blancos, o de otros grupos étnicos cuando alguno de los 4 abuelos sea de un grupo diferente al blanco. Por otra parte, se consideran *inmigrantes*, cuando uno o los dos progenitores del niño han nacido fuera de España, independientemente de su situación legal o nacionalidad actual.

## RESULTADOS

### 1. Análisis global de la frecuencia de defectos congénitos a lo largo del tiempo

En la *Gráfica 1* se presenta la distribución de la frecuencia de recién nacidos (vivos más muertos) con defectos congénitos. Como se aprecia claramente en esta gráfica, entre los años 1980 y 1985, aunque se produjeron oscilaciones del valor de la frecuencia, éstas no eran estadísticamente significativas, como corresponde a un periodo de referencia (o basal). De hecho, la frecuencia global de esos años, osciló entre el 2% y 2,3%. Sin embargo, desde el año 1986 se inició un descenso, aunque leve y con pequeñas oscilaciones hasta el año 1991, que no eran estadísticamente significativas, y que fueron motivadas, esencialmente, por los diferentes planes que tenían establecidos las distintas comunidades autónomas para la generalización del diagnóstico prenatal y la posibilidad de realizar una IVE. Esto resultó en diferencias que se fueron igualando con los años, teniendo como resultado una tendencia decreciente estadísticamente significativa, como se observa en la *Gráfica 1*; ésta no se ajusta al modelo lineal, debido a que el descenso ha tenido diferente intensidad a lo largo del tiempo, siendo más marcado en los primeros años, y suavizándose en etapas más recientes.

Gráfica 1. Distribución anual de la frecuencia de los niños recién nacidos con defectos congénitos



Prueba de tendencia lineal:

 $\chi^2_{Tend.} = 3.180,04$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -4,68$  $\chi^2_{Desv.} = 296,71$   $p < 0,000001$ 

En el análisis global de todo el periodo anterior (1980-2010), la frecuencia de recién nacidos con defectos fue de 1,49%<sup>9</sup>, y la que observamos en este año 2011 es de 1,03%.

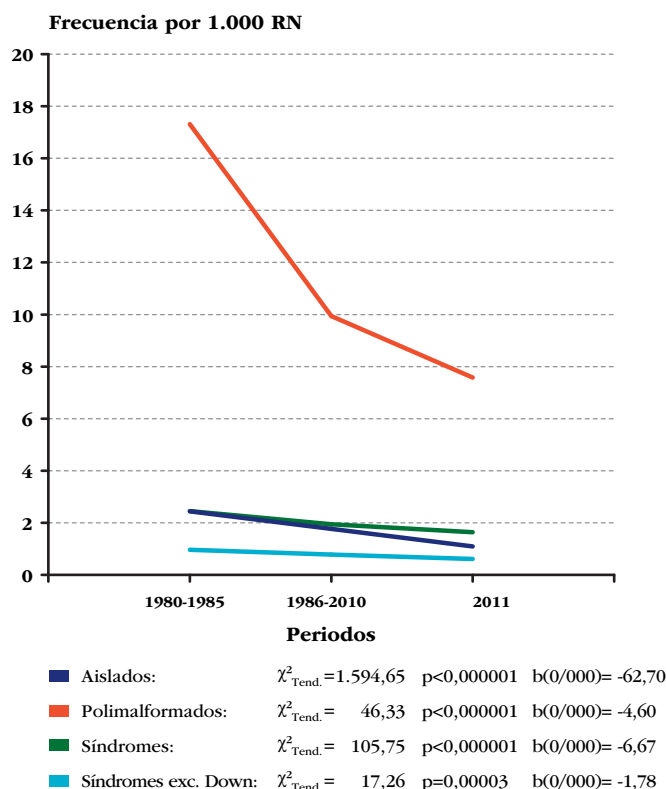
## 2. Análisis por tipo de presentación clínica

En la [Tabla 1](#) se muestra la distribución del total de niños recién nacidos con defectos congénitos (40.329), en los tres grandes grupos de presentación clínica: aislados, polimalformados y síndromes, descritos en el [Cuadro 2](#). Los porcentajes de los tres siguen siendo casi idénticos a los del año pasado. En la [Gráfica 2](#), se muestra la distribución temporal (considerando tres periodos de tiempo) de la frecuencia de los grupos de la [Tabla 1](#). La tendencia decreciente de todos estos grupos sigue siendo muy similar a la de los años anteriores. Igualmente, cuando del grupo de síndromes se excluye el síndrome de Down (trisomía 21), la tendencia muestra un descenso muy ligero ( $b = -1,78$ ), pero estadísticamente significativo porque la muestra es muy grande. El grupo de niños con un solo defecto congénito (Aislados), que además es el más numeroso, sigue mostrando la mayor disminución secular. De hecho, en el Boletín del año 2010 (que incluía datos hasta el año 2009), el descenso medio registrado al pasar de un período al siguiente fue de 58,23 casos menos por cada 10.000 nacimientos, en el Boletín del año 2011 pasó a ser de 57,34 por 10.000, y en este último año, se cuantifica en 62,70 casos menos por cada 10.000 nacimientos. Dicho descenso se debe fundamentalmente al impacto de las IVE tras la detección prenatal de ciertos defectos.

Tabla 1. Distribución por tipo de presentación clínica de los niños con defectos congénitos registrados en el período analizado

Grupos	Período 1980-2011	
	N.º	%
Aislados	29.808	73,91
Polimalformados	5.476	13,58
Síndromes	5.045	12,51
<b>Total niños con defectos congénitos</b>	<b>40.329</b>	<b>100</b>

Gráfica 2. Distribución temporal de la frecuencia de niños recién nacidos con defectos congénitos por tipo de presentación clínica



### 3. Análisis específico de una serie de defectos por tipo de presentación clínica, que es importante para el diagnóstico prenatal ecográfico

La presentación clínica de cada uno de los 17 tipos de defectos que se vienen estudiando cada año se muestra en la [Tabla 2](#), incluyendo los casos en los que el defecto es secundario a otro, además de los grupos de presentación clínica que se detallan en el [Cuadro 2](#). Reconocer esos defectos secundarios es importante, porque no son alteraciones intrínsecas del desarrollo embrionario (es decir, que no son debidos a modificaciones de las inducciones morfogénicas), sino que su alteración fue causada como consecuencia de la existencia de una auténtica malformación primaria del desarrollo embrionario. En la [Tabla 2](#) se aprecia que hay seis defectos secundarios, aunque con diferentes frecuencias: un caso de anencefalia, cinco casos de anoftalmía, uno de labio leporino con/sin paladar afectado, y 3 casos de reducción de extremidades, todos ellos secundarios a (y producidos por) bridas amnióticas, por lo que su desarrollo morfológico inicial fue normal, y entre esos defectos secundarios, los más frecuentes son: la hidrocefalia, que en el 17,31% de los casos fue secundaria a la existencia de espina bífida, y la fisura del paladar, que fue secundaria a una hipoplasia mandibular en el 16,97% de los casos. Es decir, que si se detecta una mandíbula muy pequeña, se debe descartar si el paladar está fisurado, o si se observa hidrocefalia se debe descartar disrafismo espinal porque un buen porcentaje de casos son debidos a espina bífida.

Por otra parte, la [Tabla 2](#) también muestra la frecuencia con la que cada una de esas 17 malformaciones se presenta asociada a otros defectos en el mismo niño, ya sea configurando diversos síndromes o dentro de un cuadro polimalformativo inespecífico, o bien siendo la única que tiene el niño (aislada). Esta es una información que tiene gran importancia para el diagnóstico prenatal ecográfico, ya que cuando se detecta alguna de estas malformaciones, saber si se asocia con mucha (o muy poca) frecuencia a otras, ayuda a la hora de realizar el despistaje de otras alteraciones que se deben descartar, así

como valorar la gravedad de lo que se observa. Estos aspectos son muy importantes para la información que se debe dar a la pareja, incluyendo el potencial pronóstico. Por ejemplo, si se detecta un encefalocele, es muy probable que existan otras alteraciones, porque éste se asocia a otros defectos (en polimalformados o síndromes) en el 64,83% de los casos.

**Tabla 2. Distribución de 17 defectos congénitos seleccionados, por tipo de presentación clínica (aislados, secundarios a otros defectos, polimalformados y síndromes). Período: 1980-2011**

Malformación	Aislados (a)		Secundarios		Polimalformados		Síndromes		Total (b)
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	
Anencefalia	291	87,65	1	0,30	36	10,84	4	1,20	332
Espina bífida	514	76,15	0	0,00	125	18,52	36	5,33	675
Encefalocele	51	35,17	0	0,00	61	42,07	33	22,76	145
Hidrocefalia	172	18,05	165	17,31	384	40,29	232	24,34	953
Anoftalmía o microftalmía	48	10,86	5	1,13	238	53,85	151	34,16	442
Anotia/Microtia (c)	234	58,21	0	0,00	130	32,34	38	9,45	402
Fisura paladar	550	47,37	197	16,97	272	23,43	142	12,23	1.161
Labio Leporino ± fis.paladar	1.017	73,70	1	0,07	238	17,25	124	8,99	1.380
Atresia/estenosis de esófago	264	52,28	0	0,00	189	37,43	52	10,30	505
H. diafragmática	283	65,81	0	0,00	121	28,14	26	6,05	430
Atresia/estenosis de ano/recto	243	43,63	0	0,00	259	46,50	55	9,87	557
Hipospadias	3.528	87,94	0	0,00	410	10,22	74	1,84	4.012
Onfalocele	118	46,27	0	0,00	85	33,33	52	20,39	255
Gastrosquisis	117	91,41	0	0,00	10	7,81	1	0,78	128
Reducción de extremidades	773	50,46	3	0,20	493	32,18	263	17,17	1.532
Defecto de la pared corporal (d)	7	18,42	0	0,00	31	81,58	0	0,00	38
Agnesia renal bilateral	48	53,33	0	0,00	38	42,22	4	4,44	90

(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.

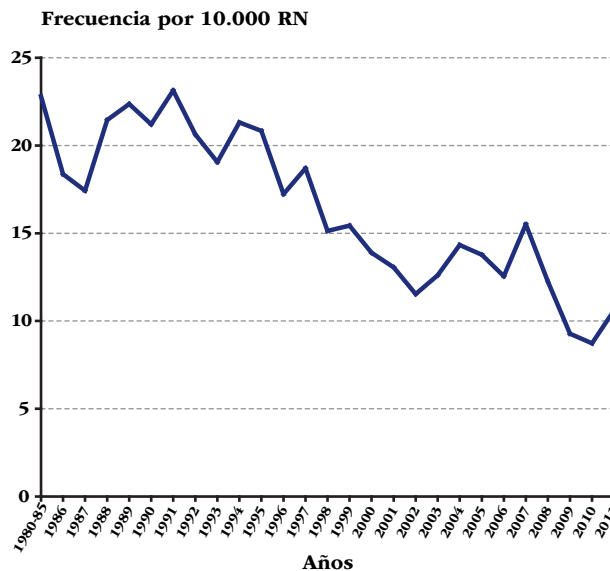
(d) Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".

#### 4. Gravedad en la expresión clínica y su evolución secular

Las malformaciones físicas graves son las que mejor se detectan por ecografía prenatal, por lo que son las más susceptibles de que el embarazo termine en una IVE. Estas malformaciones se producen en el periodo embrionario, que corresponde a las primeras 10 semanas de amenorrea (que son ocho de gestación, contando desde el día de la fecundación). Sin embargo, desde el punto de vista de la Dismorfología, estas ocho semanas de gestación no son iguales en cuanto a la gravedad de las alteraciones del desarrollo. Así, durante las cuatro primeras semanas de embarazo, es cuando se produce la diferenciación celular y los movimientos que dan lugar a la formación de los primordios de todos los órganos, y este periodo se considera el de la Blastogénesis. Cualquier alteración del desarrollo que se produzca en estas cuatro semanas, va a dar lugar a malformaciones muy graves y, con frecuencia afectando a múltiples órganos y sistemas, por lo que muchas son letales. Esto da lugar a muchos abortos tan precoces, que la madre no llega a saber que estuvo embarazada. Sin embargo, también se producen múltiples malformaciones no letales, y derivadas de las tres hojas embrionarias. Las cuatro semanas siguientes (desde la 4ª a la 8ª desde la fecundación) son el periodo de organogénesis, porque es durante el que los primordios desarrollados durante la blastogénesis se desarrollan, finalizando la morfogénesis y dando paso al periodo fetal. Como es lógico, las alteraciones de la blastogénesis que no terminaron en abortos precoces, son las que mejor se detectan mediante el diagnóstico prenatal ecográfico y son más susceptibles, como ya se ha indicado, de terminar en una IVE. En la [Gráfica 3](#) se aprecia la tendencia

decreciente a lo largo del tiempo de la frecuencia de los defectos blastogénicos, aunque con oscilaciones que pueden tener varias explicaciones: a) durante los primeros años, por la lenta incorporación a las técnicas de diagnóstico prenatal y de realización de las IVE, de las diferentes comunidades autónomas; b) por el impacto de la población inmigrante, especialmente en los años más recientes; c) por efecto de algunas medidas preventivas (como la utilización periconcepcional del ácido fólico); d) por la mejora en el cuidado del embarazo; e) por el aumento de los conocimientos sobre cómo se debe planificar el embarazo para favorecer el mejor desarrollo fetal, entre otras posibles razones.

Gráfica 3. Distribución anual de la frecuencia de niños recién nacidos con algún defecto blastogénico



Prueba de tendencia lineal:

$$\chi^2_{\text{Tend.}} = 278,37 \quad p < 0,000001 \quad b(0/000) = -0,50$$

$$\chi^2_{\text{Desv.}} = 53,86 \quad p = 0,0007$$

En esta misma Gráfica 3 también se observa que en el año 2011 parece que se ha ralentizado la tendencia de disminución, observándose un ligero repunte tras 3 años de descenso importante. Sin embargo, la frecuencia registrada en 2011 no difiere significativamente de la observada en el año anterior, si bien mantendremos la vigilancia a este respecto en futuros análisis.

## 5. Análisis etiológico

La distribución etiológica de los 40.329 recién nacidos con defectos congénitos, según las diferentes categorías de causas (Cuadro 4), se muestra en la Tabla 3. Es importante aclarar que no todos los casos en los que se conoce la causa son síndromes, ya que hay malformaciones aisladas que son producidas por mutaciones de genes dominantes, recesivos o de otro tipo. En esta misma tabla se muestra también el grupo considerado de causa desconocida, que representa el 57,98% del total. No obstante, si en este grupo incluimos los pacientes con defectos de causa multifactorial, el porcentaje asciende al 78,17% en los datos registrados hasta el año 2011 (este Boletín), muy similar a la de los años anteriores (78,21% en los del año 2009, y 78,18% hasta 2010)<sup>1,2</sup>. Esta similitud se produce también en el porcentaje de los que tienen causa genética: 20,46% hasta el año 2009, 20,47% hasta 2010, y 20,46 en éste análisis (hasta 2011). Esperaríamos que el porcentaje de los síndromes cromosómicos debería ser diferente a lo largo del tiempo, pero cuando lo analizamos en los tres últimos años observamos que en el año 2009<sup>2</sup> fue de 8,79%, en el 2010<sup>1</sup> fue también 8,79%, y en el 2011 ha sido el 8,76% (en este Boletín). Si las alteraciones cromosómicas numéricas las separamos de las estructurales, el porcentaje de las primeras muestra una ligera disminución,

ya que en los mismos tres últimos años ha sido el 95,24%, 93,33%, y 83,33% en el año 2011. No obstante, esas variaciones no están producidas sólo por el diagnóstico prenatal, sino por otros factores que también modifican las otras causas genéticas. Así, aunque es cierto que muchos embarazos de trisomías 13, 18 y 21 (las anomalías numéricas más frecuentes) terminan en una IVE, con el continuo incremento de la utilización de las nuevas técnicas de citogenética molecular y de análisis de mutaciones, también se empiezan a modificar las frecuencias de otros síndromes genéticos. Esas posibilidades tecnológicas, no sólo aumentan la capacidad de diagnóstico postnatal, sino también prenatal y, por tanto, afectan a la proporción de gestaciones susceptibles de IVE, y en consecuencia modifican el porcentaje total de los diferentes síndromes. No obstante, también hay que considerar que las alteraciones que se detectan al nacimiento, tienen frecuencias muy bajas (individualmente, son menores de 0,3 por 10.000), como veremos más adelante.

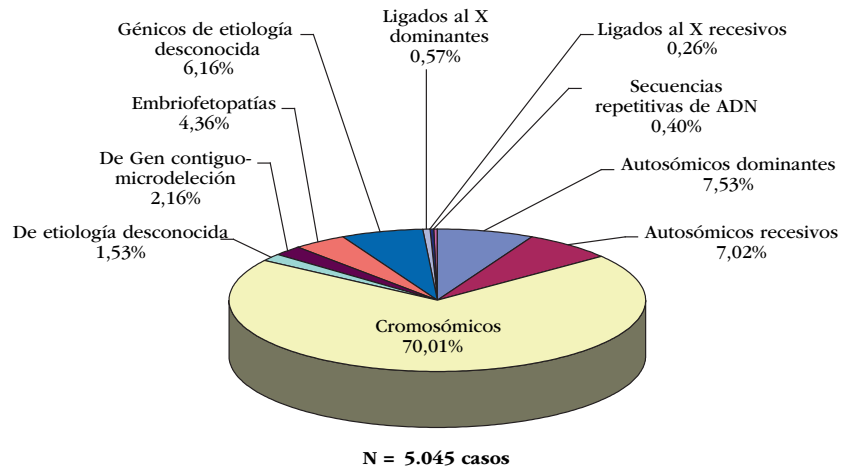
**Tabla 3. Distribución etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos identificados durante los tres primeros días de vida**

Causas	Período 1980-2011	
	N.º	%
<b>GENÉTICA</b>		
Autosómica dominante	2.169	5,38
Autosómica recesiva	724	1,80
Gen contiguo-microdelección	109	0,27
Sínd. Secuencias repetitivas de ADN	20	0,05
Otras etiologías génicas	1.697	4,21
Cromosómica	3.532	8,76
<b>Total de causa genética</b>	<b>8.251</b>	<b>20,46</b>
<b>AMBIENTAL</b>		
Alcohol	45	0,11
Diabetes	71 *	0,18
Infecciones	34	0,08
Medicamentos	69 *	0,17
Otros factores ambientales	335	0,83
<b>Total de causa ambiental</b>	<b>553 *</b>	<b>1,37</b>
<b>MULTIFACTORIAL</b>	<b>8.143</b>	<b>20,19</b>
<b>CAUSA DESCONOCIDA</b>	<b>23.382</b>	<b>57,98</b>
<b>GRAN TOTAL</b>	<b>40.329</b>	<b>100</b>

(\*) Un recién nacido tiene Embriofetopatía por diabetes materna y por exposición prenatal a Carbamazepina.

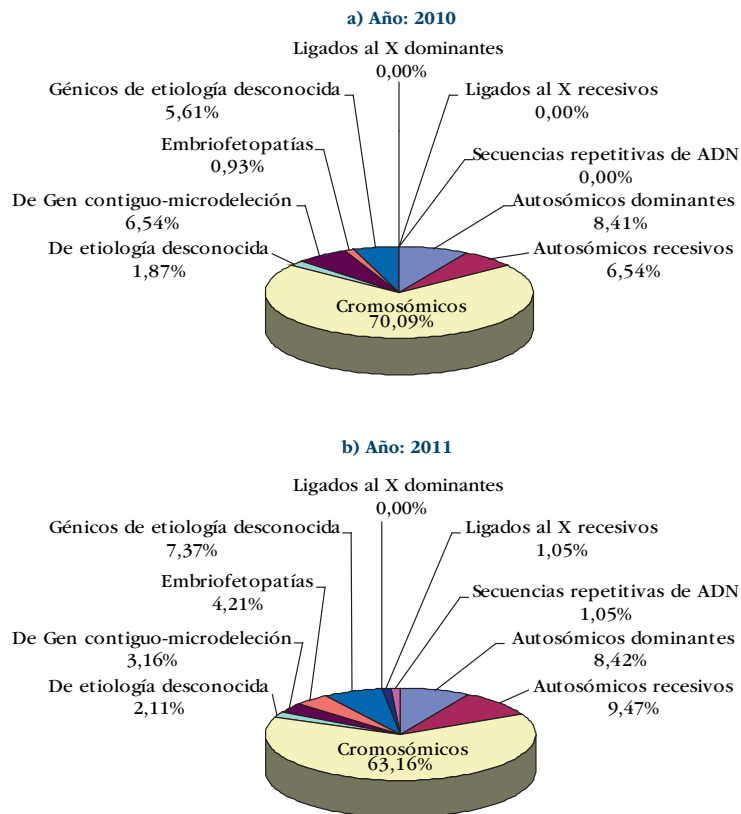
En la **Gráfica 4** se distribuye el total de los 5.045 casos en los que se diagnosticó algún síndrome, distribuidos por el tipo de etiología. Como se puede apreciar, las alteraciones cromosómicas de cualquier tipo, siguen siendo el grupo mayoritario, representando el 70,01% del total de niños con síndromes. Le siguen, aunque muy de lejos (cerca de 10 veces menos), los síndromes de causa mendeliana dominantes y recesivos, que representan el 7,53% y el 7,02%, respectivamente, del total. Sin embargo, los datos de este Boletín, que incluyen los registrados hasta el año 2011, deben considerarse como provisionales, porque algunos de los niños con defectos nacidos en este último año, siguen pendientes de ciertos estudios para llegar al diagnóstico definitivo, como se aprecia en la gráfica siguiente.

Gráfica 4. Distribución causal de los niños recién nacidos diagnosticados con síndromes (N= 5.045 casos)

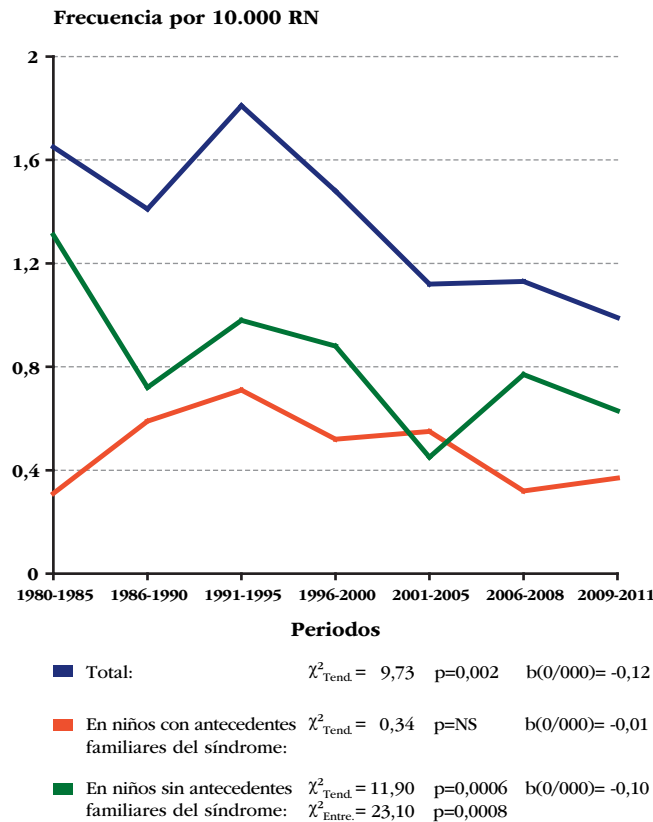


En la Gráfica 5 se muestran dos figuras con la misma estructura de la Gráfica 4, pero incluyendo sólo los datos de los 107 niños diagnosticados de algún síndrome en el año 2010 (Gráfica 5a) y los 95 que ya se han diagnosticado entre los casos del año 2011 (Gráfica 5b). Así, comparando las dos figuras de la Gráfica 5, se observa que en los datos del último año (Gráfica 5b), se ha producido un descenso en los síndromes cromosómicos. Este descenso se puede atribuir a dos causas; a) por la mayor capacidad de detección prenatal de alteraciones cromosómicas, lo que genera un mayor efecto de las IVE; b) porque todavía hay niños nacidos en los últimos meses del año 2011 cuyos estudios citogenéticos y moleculares, junto a otras pruebas necesarias, aún no se han finalizado, como se ha comentado antes.

Gráfica 5. Distribución causal de los niños recién nacidos diagnosticados con síndromes en los dos últimos años

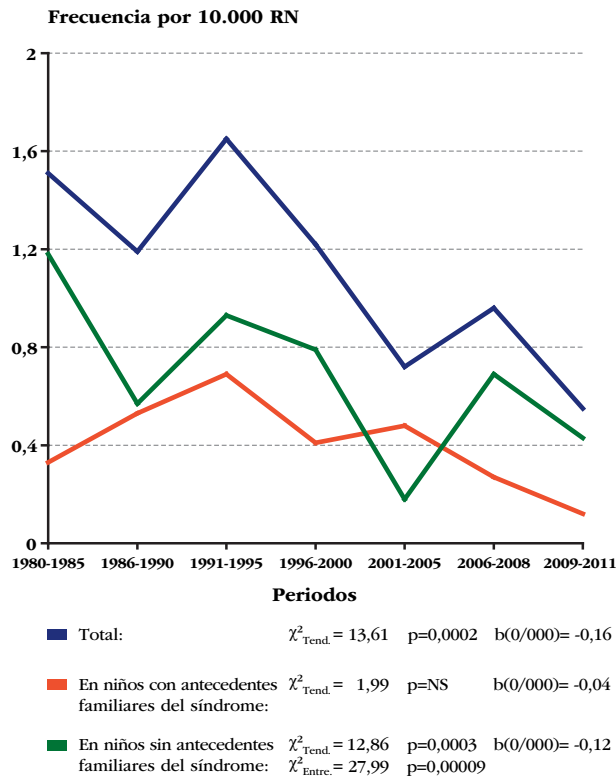


Gráfica 6. Distribución temporal de la frecuencia de niños con síndromes autosómicos dominantes

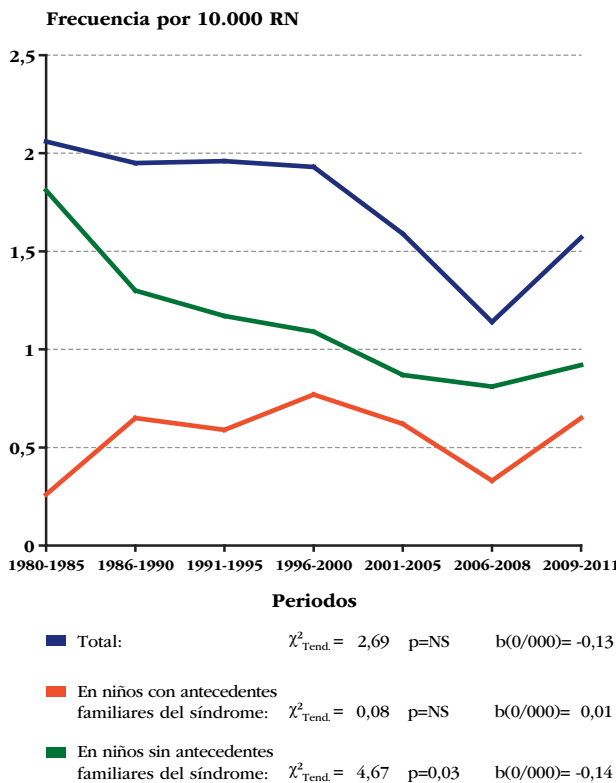


En la **Gráfica 6** se han representado las tendencias a lo largo del tiempo (en grupos de años) de las frecuencias del total de los 373 casos con síndromes autosómicos dominantes. Esta gráfica tiene tres líneas, una para el total de casos, y otras dos que representan los niños con el dato especificado sobre antecedentes familiares del síndrome. En 136 niños, existía recurrencia familiar del síndrome, y 224 no tenían antecedentes familiares. Aunque todas las tendencias disminuyen significativamente, en los niños sin antecedentes familiares la frecuencia es mayor en todos los periodos de tiempo, menos en uno. Esta gráfica la hemos separado en dos, según la edad del padre. La **Gráfica 6a** para los casos en los que la edad paterna era menor de 35 años, y la **Gráfica 6b** para los mayores de 34 años. En la **Gráfica 6a** se aprecia que el descenso desde el periodo base es muy similar al de la gráfica anterior correspondiente al total de casos, aunque con oscilaciones. Sin embargo, en la **Gráfica 6b** se observa claramente que la frecuencia de los casos sin antecedentes familiares del síndrome (que era más oscilante en la **Gráfica 6a**), muestra una tendencia lineal descendente (y estadísticamente significativa), a pesar de lo cual, sus valores en todos los periodos de tiempo estudiados son superiores a los de los niños con recurrencia familiar. De hecho, en el periodo base, la frecuencia de estos síndromes en el grupo sin antecedentes familiares e hijos de padres de más de 34 años, fue 6,96 veces superior a la de los que sí tenían antecedentes (1,81 versus 0,26), mientras que en los dos últimos periodos de tiempo incluidos en la gráfica fue, respectivamente, 2,55 veces superior (0,81 versus 0,33) y 1,42 veces más elevada (0,92 versus 0,65) que la frecuencia registrada para el grupo que sí tenía antecedentes. Estos datos documentan, una vez más, la relación entre las mutaciones dominantes y la edad creciente del padre.

Gráfica 6a. Distribución temporal de la frecuencia de niños con síndromes autosómicos dominantes, en los que la edad paterna era menor de 35 años

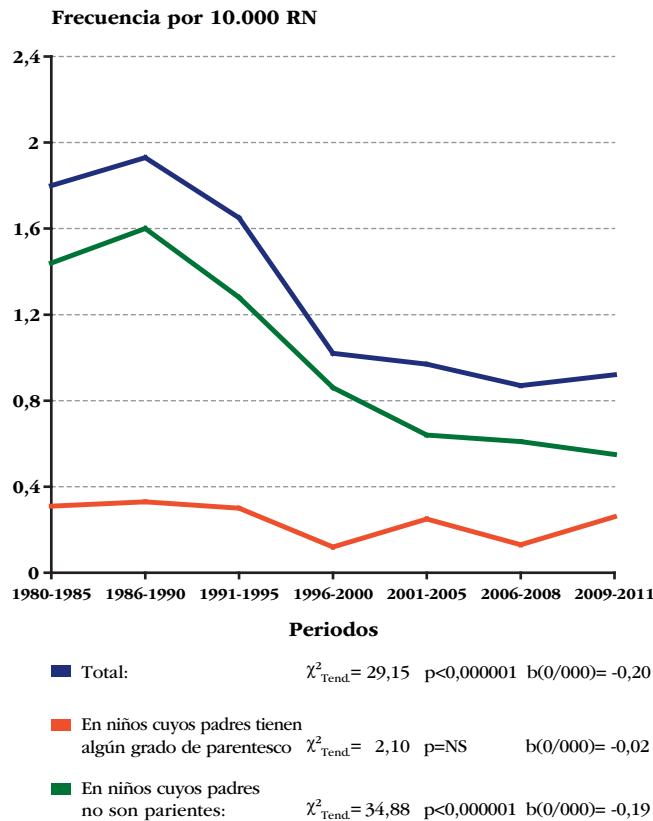


Gráfica 6b. Distribución temporal de la frecuencia de niños con síndromes autosómicos dominantes, en los que la edad paterna era mayor de 34 años



En cuanto a los niños con estos síndromes dominantes y con antecedentes en la familia, no existe tendencia decreciente y las oscilaciones no son estadísticamente significativas. Esta gráfica puede estar influida por dos aspectos: a) la baja frecuencia de familias en las que se observa recurrencia de síndromes dominantes, y b) que en familias en las que sí hay antecedentes familiares del síndrome en cuestión, los padres, al conocer estos síndromes y sus implicaciones, deciden continuar con el embarazo aunque la patología se detecte prenatalmente. Sin embargo, en las familias sin antecedentes suele preocuparles más y pueden decidir con más frecuencia interrumpir la gestación. Una situación similar se observa en la [Gráfica 7](#), que representa la distribución de la frecuencia a lo largo de los mismos periodos de tiempo, de los niños con síndromes recesivos. La frecuencia de estos síndromes en el grupo cuyos padres no son parientes entre sí, muestra una tendencia decreciente a lo largo del tiempo, aunque se ha ralentizado en los tres últimos periodos. Sin embargo, la frecuencia de los niños con síndromes autosómicos recesivos cuyos padres son consanguíneos, aunque ha estado sujeta a algunas oscilaciones, éstas son muestrales y sin significación estadística. Las variaciones de los últimos periodos, podrían estar influidas por los grupos de población inmigrante, sobre todo por la mayor consanguinidad. Para tratar de confirmarlo analizamos estas distribuciones por diferentes grupos étnicos.

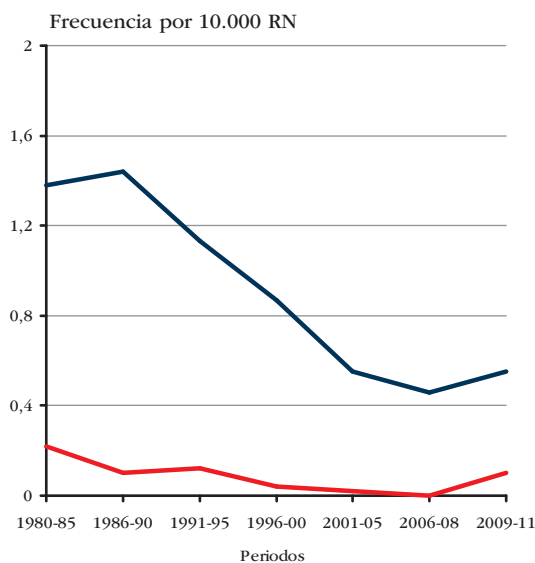
Gráfica 7. Distribución temporal de la frecuencia de niños con síndromes autosómicos recesivos



En la [Gráfica 7a](#) se muestra la distribución temporal de las frecuencias de síndromes autosómicos recesivos entre los niños cuyos padres son consanguíneos y no consanguíneos en los diferentes grupos étnicos. Como es lógico, las dos etnias más frecuentes son la blanca autóctona, y la gitana, por lo que sus gráficas muestran menos oscilaciones que las de los otros grupos; por ello, hemos añadido los datos en la [Tabla 4](#), para mayor claridad. Desde que la etnia gitana se incorporó al Sistema Sanitario, no sólo redujeron el número de hijos, sino que también en ella se constata el impacto de las IVE, como se aprecia en la [Gráfica 7a](#).

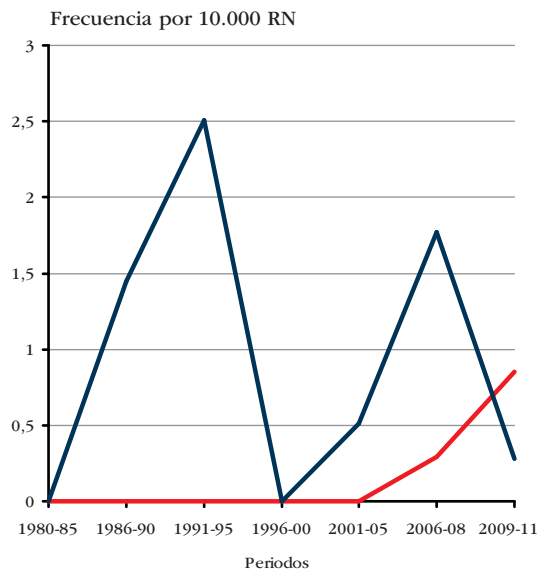
Gráfica 7a. Distribución temporal de la frecuencia de niños con síndromes autosómicos recesivos en el ECEMC por tipos de etnias

BLANCA AUTÓCTONA



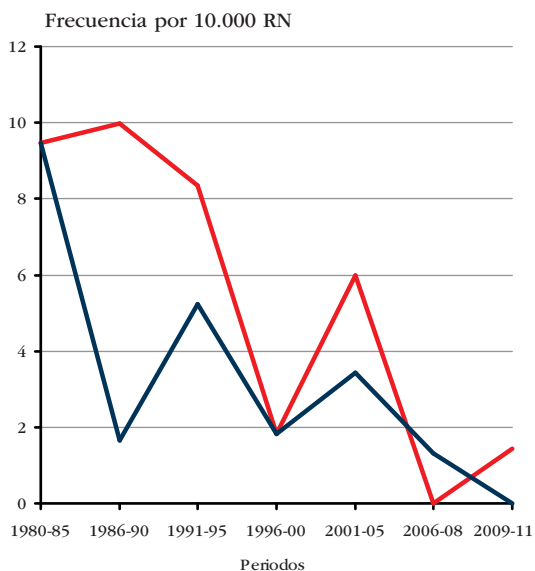
— Padres con algún grado de parentesco:  
 $\chi^2_{tend} = 7,52$ ;  $p = 0,006$ ;  $b(0/000) = -0,03$   
 — Padres que no son parientes:  
 $\chi^2_{tend} = 30,04$ ;  $p < 0,000001$ ;  $b(0/000) = -0,19$

BLANCA EXTRANJERA



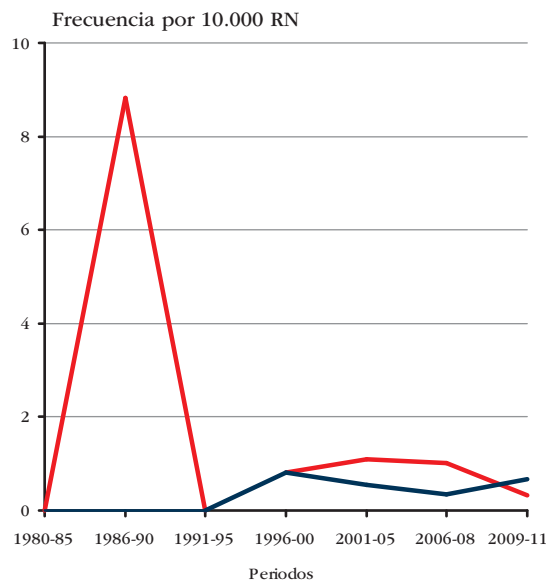
— Padres con algún grado de parentesco:  
 $\chi^2_{tend} = 4,73$ ;  $p = 0,003$ ;  $b(0/000) = 0,16$   
 — Padres que no son parientes:  
 $\chi^2_{tend} = 0,26$ ;  $p = NS$ ;  $b(0/000) = -0,07$

GITANA



— Padres con algún grado de parentesco:  
 $\chi^2_{tend} = 9,67$ ;  $p = 0,002$ ;  $b(0/000) = -1,65$   
 — Padres que no son parientes:  
 $\chi^2_{tend} = 5,63$ ;  $p = 0,02$ ;  $b(0/000) = -0,98$

RESTO



— Padres con algún grado de parentesco:  
 $\chi^2_{tend} = 1,14$ ;  $p = NS$ ;  $b(0/000) = -0,23$   
 — Padres que no son parientes:  
 $\chi^2_{tend} = 0,08$ ;  $p = NS$ ;  $b(0/000) = 0,05$

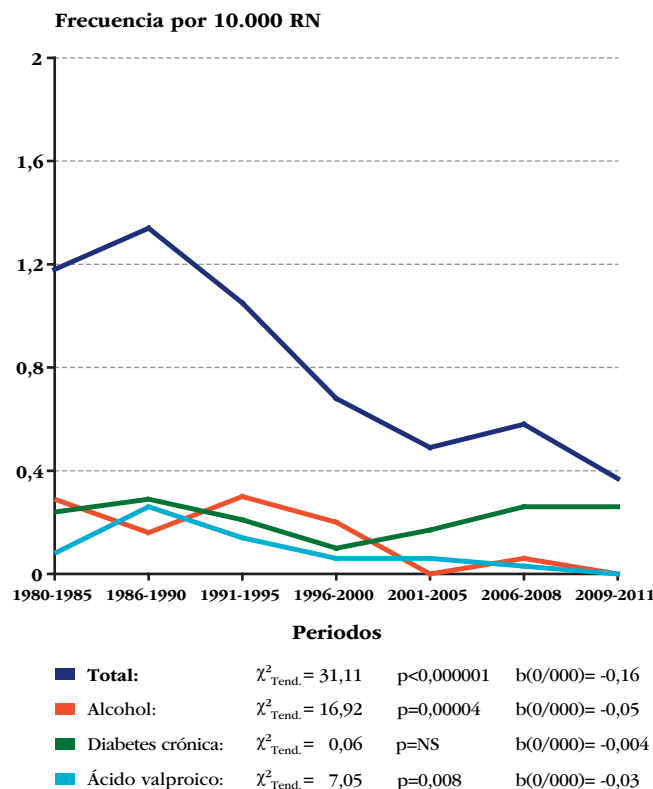
**Tabla 4.** Frecuencias de consanguinidad entre los padres de los recién nacidos con síndromes autosómicos recesivos de distintos grupos étnicos, distribuidos por periodos de años, por cada 10.000 nacimientos

Periodos años	Frecuencias							
	Blanca autóctona		Blanca extranjera		Gitana		Otras	
	Cons.	No cons.	Cons.	No cons.	Cons.	No cons.	Cons.	No cons.
(PB) 1980-1985	0,22	1,38	0,00	0,00	9,46	9,46	0,00	0,00
1986-1990	0,10	1,44	0,00	1,45	9,98	1,66	8,83	0,00
1991-1995	0,12	1,13	0,00	2,51	8,36	5,23	0,00	0,00
1996-2000	0,04	0,87	0,00	0,00	1,83	1,83	0,82	0,82
2001-2005	0,02	0,55	0,00	0,51	6,00	3,43	1,10	0,55
2006-2008	0,00	0,46	0,29	1,77	0,00	1,31	1,01	0,34
2009-2011	0,10	0,55	0,85	0,28	1,43	0,00	0,33	0,66
<b>TOTAL CASOS</b>	<b>21</b>	<b>224</b>	<b>4</b>	<b>14</b>	<b>28</b>	<b>17</b>	<b>10</b>	<b>6</b>

PB: Período basal.

Por último, en la **Gráfica 8**, se muestran las tendencias de las frecuencias de los niños en los que se determinó que tenían una embriofetopatía por alcohol, ácido valproico o diabetes crónica materna, que son las más frecuentes. Aunque la gráfica para el caso de la diabetes parece que se está incrementando en los últimos años, las diferencias no son estadísticamente significativas, ni siquiera para el análisis entre los diferentes puntos.

**Gráfica 8.** Distribución temporal de la frecuencia de niños recién nacidos con las embriofetopatías más frecuentes



En cuanto a la frecuencia de los distintos síndromes, en las **Tablas 5 a 10** se muestran las de todos ellos distribuidos por etiología, y por orden alfabético, para facilitar la búsqueda de un síndrome determinado. Además, se ha substituido la localización génica de los síndromes que se venía proporcionando en este capítulo del Boletín, por el número

que tienen asignado en la base de datos «On-line Mendelian Inheritance in Man» (OMIM)<sup>10</sup>. Cuando existe heterogeneidad genética, se enumeran sus distintas formas, a continuación dos puntos y el número OMIM correspondiente a cada tipo. Las variaciones en las frecuencias que se observan en todas estas tablas, en especial los totales, se encuentran muy influidas por tres aspectos: 1) la bajísima frecuencia que tienen individualmente cada uno de estos síndromes; 2) la posibilidad de realizar una IVE tras ser diagnosticados prenatalmente, y 3) las mayores facilidades existentes para establecer su diagnóstico.

En la **Tabla 5** se incluyen los síndromes autosómicos dominantes, siendo los cinco más frecuentes los mismos de los años anteriores (Acondroplasia, Adams-Oliver, Apert, Crouzon, y Treacher-Collins). Sin embargo, en relación con el año pasado, el total sólo se ha incrementado en 8 casos, y la Acondroplasia y el Treacher-Collins, sólo han aumentado con un paciente más. Por ello, el total ha pasado de 365 hasta el año 2010<sup>1</sup> al actual de 373 niños con estos síndromes. No obstante, la frecuencia total prácticamente se mantiene en relación con el Boletín del año pasado, que fue 1,378 por 10.000 nacimientos<sup>1</sup>, y en el 2011 es de 1,364 por 10.000. En cuanto a los síndromes recesivos (**Tabla 6**) los cuatro más frecuentes siguen siendo: el Adrenogenital (que aumentó en 1 caso), el Meckel-Gruber, la poliquistosis renal (que aumentó este año en 3 casos) y el Smith-Lemli-Opitz. El total de esta tabla ha aumentado este año en 13 casos, y también se sigue manteniendo su frecuencia (que ha pasado de 1,299 a 1,305 por 10.000 nacimientos). Los síndromes que son debidos a otras etiologías génicas (**Tabla 7**) se han incrementado en 9 casos, y la frecuencia ha pasado de 1,386 a 1,375 por 10.000 nacimientos.

La **Tabla 8**, contiene los casos que clásicamente se denominaron como síndromes de gen contiguo-microdelección, más otros en los que, con las nuevas tecnologías, se han identificado microdeleciones, microduplicaciones, imprinting o disomía uniparental. El año pasado esta tabla incluía 113 casos, lo que suponía una frecuencia de 0,427 por 10.000, y en este año son 119 casos manteniendo prácticamente la frecuencia (0,435 por 10.000 nacimientos).

**Tabla 5. Síndromes autosómicos dominantes por 10.000 RN (1980-2011)**

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Aase	105650	1	0,004
Acondrogénesis tipo II	200610	3	0,011
Acondroplasia	100800	61	0,223
Acondroplasia con mutación en FGFR3	100800	1	0,004
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo no determinado	—	1	0,004
Adams-Oliver	100300	15	0,055
Afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcef., inteligencia en el límite (descrito por Martínez-Frías)	600384	1	0,004
Agenesia-displasia urogenital	191830	1	0,004
Albinoidismo	126070	1	0,004
Aniridia	106210	1	0,004
Aniridia-plus	—	1	0,004
Apert	101200	20	0,073
Apert con mutación en gen FGFR2	101200	1	0,004
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A (Síndrome de Gordon-camptodactilia, paladar hendido y pie zambo)	114300	5	0,018
Atelosteogénesis tipo I	108720	1	0,004
Beals	121050	5	0,018
Blefarofimosis, blefaroptosis y epicantus	I:110100	5	0,018
Branquio-óculo-facial	113620	1	0,004
Branquio-oto displasia	1:602588 2:120502 3:608389	1	0,004
Branquio-oto-renal	1:113650 2:610896	1	0,004

Tabla 5. Síndromes autosómicos dominantes por 10.000 RN (1980-2011) (cont.)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Braquidactilia tipo A-1	112500	2	0,007
Braquidactilia tipo B	1:113000 2:611377	3	0,011
Braquidactilia tipo C	113100	5	0,018
Cardio-facio-cutáneo (CFC)	115150	1	0,004
Crouzon	123500	25	0,091
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	608958	1	0,004
Descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia)	1:119100	1	0,004
Discondrosteosis de Leri-Weill	127300	1	0,004
Disostosis cleido-craneal	119600	12	0,044
Disostosis espón-dilo-costal	122600	2	0,007
Displasia de Kniest	156550	1	0,004
Displasia espón-dilo-epifisaria dominante	183900	3	0,011
Displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	—	1	0,004
Displasia tanatofórica de tipo no determinado	I:187600 II:187601	8	0,029
Displasia tanatofórica tipo I con mutación K650E (correspondiente a displasia tanatofórica tipo II)	187600	1	0,004
Displasia tanatofórica tipo I con mutación R248C	187600	1	0,004
Displasia tanatofórica tipo I sin estudio molecular	187600	10	0,037
Displasia tanatofórica tipo II sin estudio molecular	187601	4	0,015
Ectrodactilia + alteraciones ectodérmicas, de tipo no determinado, autosómico dominante	—	1	0,004
Ectrodactilia-aplasia de peroné/cúbito	113310	1	0,004
EEC tipo 3 con mutación en gen TP63	604292	1	0,004
EEC tipo no determinado	I:129900 III:604292	1	0,004
Enanismo campomélico	114290	10	0,037
Enfermedad de Rendu-Osler tipo 2	600376	1	0,004
Epidermolisis bullosa autosómica dominante de tipo no determinado	131750; 131850; 131800; 131900; 132000; 131760; 131960	2	0,007
Epidermolisis bullosa distrófica tipo Bart (con aplasia de cutis)	—	1	0,004
Epidermolisis bullosa simple	I:131950 II:131900 131760 131960 131800	2	0,007
Epidermolisis bullosa simple tipo II (Koebner)	131900	1	0,004
Eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa	113800	1	0,004
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville)	191100	9	0,033
Exostosis múltiples tipo no determinado	I:133700 II:133701 III:600209	1	0,004
Freeman-Sheldon (Artrogriposis distal DA2A)	193700	3	0,011
Greig	175700	5	0,018
Hay-Wells	106260	3	0,011
Hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar	I:145980 II:145981 III:600740	1	0,004
Holt-Oram	142900	4	0,015
Holt-Oram por duplicación de todos los exones de TBX5	142900	1	0,004

Tabla 5. Síndromes autosómicos dominantes por 10.000 RN (1980-2011) (cont.)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Ictiosis vulgar o simple	146700	1	0,004
Kabuki	147920	4	0,015
Kingston	120433	3	0,011
Klein-Waardenburg	148820	1	0,004
Laurin-Sandrow	135750	1	0,004
Linfedema hereditario tipo IA (Enfermedad de Milroy)	153100	2	0,007
Mano-pie-genital	140000	1	0,004
Marfan (aracnodactilia)	154700	4	0,015
Microftalmía-catarata	1:156850 3:302300 4:610426	2	0,007
MMT (Feingold) (microcefalia, fistula traqueoesofágica y alteraciones de manos)	164280	2	0,007
Muenke	602849	1	0,004
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	162200	3	0,011
Noonan	1:163950 3:609942 4:610733 5:611553 6:613224 7:613706	5	0,018
Noonan con mutación en gen PTPN11	163950	2	0,007
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II A	166210	3	0,011
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado	I:166200 IV:166220 IIA:166210	4	0,015
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante)	166200	7	0,026
Paquioniquia	I:167200 II:167210	1	0,004
Pfeiffer sin estudio molecular	101600	7	0,026
Poliquistosis renal del adulto	I:173900 II:613095 III:600666	3	0,011
Proteus	176920	1	0,004
Pseudoartrosis de clavícula	118980	1	0,004
Pterigium poplíteo	119500	2	0,007
Saethre-Chotzen	101400	4	0,015
Sinostosis radiohumeral autosómica dominante	143050	1	0,004
Sorsby	120400	1	0,004
Stickler tipo no determinado	I:108300 II:604841 III:184840	3	0,011
Townes-Bröcks	107480	10	0,037
Treacher-Collins	154500	19	0,069
Triada de Currarino	176450	1	0,004
Van Der Woude	I:119300 II:606713	3	0,011
Waardenburg tipo I	193500	2	0,007
Waardenburg tipo no determinado	I:193500 IIA:193510 IIB:600193 IIC:606662 IID:608890 IIE:611584 III:148820 IVB:613265 IVC:613266	10	0,037
<b>Total de síndromes autosómicos dominantes</b>		<b>373</b>	<b>1,364</b>

Tabla 6. Síndromes autosómicos recesivos por 10.000 RN (1980-2011)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
3M	273750	2	0,007
Acidemia metilmalónica	251000	2	0,007
Acidemia propiónica	606054	1	0,004
Acidosis láctica	245400	1	0,004
Acondrogénesis tipo I-A	200600	1	0,004
Acrocallosal	200990	2	0,007
Adrenogenital	201910	47	0,172
Aicardi-Goutieres 4	610333	1	0,004
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado	IA:203100 IB:606952 II:203200 III:203290 IV:606574	7	0,026
Al-Gazali con mutación en FREM 1	609465	1	0,004
Anemia de Fanconi tipo no determinado	227650	2	0,007
Atresia intestinal tipo Apple-Peel, anomalías oculares y microcefalia	243605	2	0,007
Bartsocas-Papas (Pterigium poplíteo recesivo letal)	263650	1	0,004
Bowen-Conradi	211180	2	0,007
C (trigonocefalia de Opitz)	211750	2	0,007
Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica)	226730	5	0,018
Carpenter	201000	1	0,004
Casamassima	271520	5	0,018
CDG (Defecto congénito de glicosilación) tipo no determinado	1A:212065 1B:602579 1C:603147 1D:601110 1E:608799 1F:609180 1G:607143 1H:608104 1I:607906 1J:608093 1K:608540 1L:608776 1M:610768 1N:612015 1O:612937 1P:613661 1Q:612379 2A:212066 2B:606056 2C:266265 2D:607091 2E:608779 2F:603585 2G:611209 2H:611182	3	0,011
Cerebro-hepato-renal (Zellweger)	214100	9	0,033
COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético)	214150 610756 610758	1	0,004
Condrosplasia punctata rizomélica recesiva	I:215100 II:222765 III:600121	4	0,015
Costilla corta-polidactilia descrito por Martínez-Frías	—	2	0,007
Costilla corta-polidactilia tipo no determinado	I:263530 II:263520 III:263510 IV:269860	4	0,015
De «Cartilage-hair hypoplasia» (McKusick)	250250	1	0,004
De persist. deriv. müllerianos, linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anom. renales y craneof.)	235255	2	0,007
Defecto congénito de glicosilación tipo Ij	608093	1	0,004
Déficit de 3-Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga	609016	1	0,004
Déficit de beta-cetotiolasa	203750	1	0,004
Dermopatía restrictiva de tipo no determinado Autosómica Recesiva	—	1	0,004
Descrito por Cumming	211890	2	0,007

Tabla 6. Síndromes autosómicos recesivos por 10.000 RN (1980-2011) (cont.)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Disostosis espondilocostal recesiva de tipo no determinado	277300 608681 609813 613686	2	0,007
Disostosis espónilo-torácica (Jarcho Levin)	277300	6	0,022
Displasia cifomélica	211350	1	0,004
Displasia ectodérmica recesiva de tipo no determinado	—	1	0,004
Displasia mesomélica tipo Langer	249700	4	0,015
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama	253800	1	0,004
Dyggve-Melchior-Clausen / Smith-McCort	223800 607326	1	0,004
Ellis Van Creveld	225500	9	0,033
Enanismo diastrófico	222600	3	0,011
Enfermedad de Gaucher (Glicoesfingolipidosis)	I:230800 II:230900 III:231000 IIIC:231005 608013	1	0,004
Enfermedad de Niemann-Pick	A:257200 B:607616 C1:257220 C2:607625	1	0,004
Epidermolisis bullosa distrófica tipo Hallopeau-Siemens	226600	1	0,004
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado	226650 226600 226700 226730 226670 612138 601001 226500	5	0,018
Epidermolisis bullosa tipo II (de la unión), subtipo no determinado	226650 226700 226730	3	0,011
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado	1:226600 2:226500	5	0,018
Epilepsia dependiente de piridoxina	266100	1	0,004
Esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos	—	1	0,004
Fanconi (Pancitopenia)	227650	2	0,007
Fibrocondrogénesis	228520	1	0,004
Fibrosis quística (mucoviscidosis)	219700	7	0,026
Fraser (Criptoftalmos)	219000	8	0,029
Fraser con mutación en FREM2	219000	1	0,004
Fryns	229850	1	0,004
Gangliosidosis GM1	I:230500; II:230600; III:230650	4	0,015
Glicogenosis tipo II (enfermedad de Pompe)	232300	1	0,004
Hidroretalus	236680	1	0,004
Hiperglicinemia no cetónica	605899	2	0,007
Hipofosfatasa	241500	3	0,011
Hipoplasia pontocerebelosa tipo I	607596	4	0,015
Hipoplasia pulmonar primaria autosómica recesiva	265430	1	0,004
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva	208150	6	0,022
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe)	246400	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica no bullosa autosómica recesiva	242100	3	0,011
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR	242300	8	0,029
Ictiosis recesiva de tipo no determinado	I:242300 II:601277 242500 III:604777 IV:242100 613943 V:606545	3	0,011
Ictiosis tipo feto arlequin	242500	1	0,004
Jeune	208500	9	0,033

Tabla 6. Síndromes autosómicos recesivos por 10.000 RN (1980-2011) (cont.)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Johanson-Blizzard	243800	1	0,004
Joubert-Boltshauser	213300 608091 608629 609583 610688 611560 612291 612285	1	0,004
Kartagener	244400	2	0,007
Kaufman-McKusick - Hidrometrocolpos - polidactilia	236700	1	0,004
Larsen (autosómico recesivo)	245600	1	0,004
Leprechaunismo	246200	2	0,007
Martínez-Frías (fístula traqueoesofágica, anom. gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino)	601346	2	0,007
Meckel-Gruber	249000 603194 607361 611134 611561 612284 267010	17	0,062
Megavejiga-microcolon-hipoperistaltismo intestinal (Síndrome de Berdon)	249210	1	0,004
Miopatía centrotubular	—	1	0,004
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	256030	2	0,007
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva	255310	2	0,007
Mucopolidosis tipo II (Enfermedad de Leroy)	252500	1	0,004
Mucopolisacaridosis tipo IH (Hurler)	607014	2	0,007
Mulibrey	253250	1	0,004
Netherton	256500	1	0,004
Neu-Laxova	256520	2	0,007
Oberklaid-Danks	605039	1	0,004
Oro-facio-digital tipo II (Möhr)	252100	5	0,018
Osteogénesis imperfecta tipo II B Autosómica Recesiva	610854	2	0,007
Peters-Plus	261540	3	0,011
Pierson	609049	1	0,004
Poliquistosis renal infantil	263200	32	0,117
Ritscher-Schinzel	220210	1	0,004
Robinow autosómico recesivo	268310	2	0,007
Rogers (atresia de esófago+anoftalmía)	206900	1	0,004
Saldino-Noonan	263530	2	0,007
Schwartz-Jampel	255800	1	0,004
Shwachman	260400	1	0,004
Smith-Lemli-Opitz	270400	13	0,048
Stüve-Wiedemann	601559	2	0,007
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR)	274000	6	0,022
Walker-Warburg	1A:236670 2A:613150 3A:253280 4A:253800 5A:613153 6A:613154	9	0,033
Warburg-Micro	600118	1	0,004
Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo	253300	4	0,015
<b>Total de síndromes autosómicos recesivos</b>		<b>357</b>	<b>1,305</b>

Tabla 7. Síndromes con otras etiologías génicas (\*) por 10.000 RN (1980-2011)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Aarskog sin estudio mutacional	305400	1	0,004
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado	—	10	0,037
Aicardi	304050	4	0,015
Albinismo tipo no determinado	—	8	0,029
Artrogriposis múltiple distal	I:108120 II:601680 193700 III:114300 IV:609128 V:108145 X:187370; 277720	5	0,018
Asociación Phaces (Síndrome de Pascual-Castroviejo)	606519	2	0,007
Atrofia muscular espinal	—	1	0,004
Brachmann-De Lange	I:122470 II:300590 III:610759; 614701	22	0,080
Cayler con región 22q11.2 no estudiada	125520	7	0,026
Cayler sin microdeleción en región 22q11.2	125520	1	0,004
Coffin-Siris	135900	1	0,004
Condrodisplasia de tipo no determinado	—	82	0,300
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo	—	1	0,004
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	302950	1	0,004
Condrodisplasia punctata tipo no determinado	—	3	0,011
Condrodistrofia punteada 2 ligada a X dominante (S. de Conradi-Hünemann)	302960	4	0,015
Cutis laxa tipo no determinado	I:219100 IIA:219200 IIB:612940 3:123700; 614434	1	0,004
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	301410	2	0,007
Defecto en la cadena respiratoria mitocondrial	—	1	0,004
Defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	—	4	0,015
Déficit de proteína C	176860 612304	1	0,004
Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípico con sordera) tipo no determinado	242150	1	0,004
Desorganización	223200	1	0,004
Disostosis acrofacial tipo no determinado	—	2	0,007
Disostosis frontonasal acromélica	603671	1	0,004
Displasia craneotelencefálica	218670	1	0,004
Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada a X recesiva	305100	2	0,007
Displasia ectodérmica tipo no determinado	—	4	0,015
Displasia espándilo-epifisaria de tipo no determinado	—	3	0,011
Displasia espándilo-epi-metafisaria de tipo no determinado	—	2	0,007
Displasia metatrópica de tipo no determinado	—	1	0,004
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	160900	20	0,073
Distrofia muscular de tipo no determinado	—	5	0,018

Tabla 7. Síndromes con otras etiologías génicas (\*) por 10.000 RN (1980-2011) (cont.)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Distrofia muscular por déficit de merosina	607855	1	0,004
Ehlers-Danlos tipo no determinado	I:130000; II:130010; III:130020; IV:130050; V:305200; VI:225400 225410; VII:130060; VIII:130080 130090; 225310 225320	1	0,004
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowski)	—	1	0,004
Enanismo mesomélico de tipo no determinado	—	2	0,007
Enfermedad de depósito lipídico de tipo no determinado	—	1	0,004
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado	—	11	0,040
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) (modo de herencia no determinado), subtipo no determinado	131750 131850 226600 226500	1	0,004
FG	I:305450 II:300321 III:300406 IV:300422 V:300581	1	0,004
Gollop	228250	1	0,004
Goltz	305600	4	0,015
Hallermann-Streiff	234100	2	0,007
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado)	—	10	0,037
Ictiosis eritrodérmica de tipo no determinado	—	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica no bullosa con herencia no determinada	—	1	0,004
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con modo de herencia no determinado	—	16	0,059
Incontinencia pigmentaria	308300	12	0,044
Insensibilidad parcial a los andrógenos	312300	1	0,004
Klippel-Trenaunay-Weber	149000	20	0,073
Larsen (modo de herencia no determinado)	1:245600 2:150250	5	0,018
Melanosis neurocutánea	249400	1	0,004
Miopatía miotubular	1:310400 2:160150 3:255200	1	0,004
Miopático no definido	—	5	0,018
Nager	154400	2	0,007
Oculo-cerebro-renal (Lowe)	309000	2	0,007
Opitz-GBBB	145410 300000	5	0,018
Oro-facio-digital I	311200	3	0,011
Oro-facio-digital tipo no determinado	—	1	0,004
Osteogénesis imperfecta de tipo no determinado con mutación GLY1046SER	—	1	0,004
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado	—	12	0,044
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado)	166210 610682	20	0,073

Tabla 7. Síndromes con otras etiologías génicas (\*) por 10.000 RN (1980-2011) (cont.)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia no determinado)	259420	2	0,007
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado	—	10	0,037
Oto-palato-digital tipo I	311300	1	0,004
Parkes-Weber	608355	1	0,004
Pfeiffer-Kapferer	—	1	0,004
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	—	1	0,004
Pterigium múltiple letal	253290 312150	2	0,007
Pterigium múltiple no letal	1:265000 178110	1	0,004
Pulgar aducto (modo de herencia no determinado)	201550; 314100	1	0,004
Robinow (modo de herencia no determinado)	1:180700 2:268310	1	0,004
Simpson-Golabi-Behmel	I:312870 II:300209	3	0,011
Variante de síndrome de Adams-Oliver	—	1	0,004
VATER+Hidrocefalia	276950 314390	1	0,004
<b>Total de síndromes con otras etiologías génicas</b>		<b>376</b>	<b>1,375</b>

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

**Tabla 8. Síndromes de gen contiguo-microdelección, disomía uniparental o imprinting genómico por 10.000 RN (1980-2011)**

	Número OMIM	Con estudio molecular	N.º	Por 10.000
Wiedemann-Beckwith (Total)		12	39*	0,143
– Sin estudio molecular	130650	0	27	0,099
– Con hipometilación en la región del centro de imprinting centromérico IC2 o en el dominio KvDMR	130650; 604115	7	7	0,026
– Con disomía uniparental paterna o hipometilación del IC2 (o dominio KvDMR) e hipermetilación del IC1 (o dominio H19DMR)	130650	2	2	0,007
– Con estudio molecular normal	130650	1	1	0,004
– Por metilación aberrante del gen LIT (KCNQ1OT1)	130650	1	1	0,004
– Por patrón de metilación anómalo no determinado	130650	1	1	0,004
Espectro velo-cardio-facial (Total)		29	32*	0,117
– Con microdelección en región 22q11.2	192430	25	25**	0,091
– Con estudio de la microdelección negativo	192430	4	4	0,015
– Sin estudio de la microdelección	192430	0	3	0,011
Prader-Willi (Total)		16	16*	0,059
– Por microdelección 15q	176270	13	13	0,048
– Con estudio molecular positivo, tipo no determinado	176270	1	1	0,004
– Por disomía uniparental del cromosoma 15	176270	1	1	0,004
– Sin microdelección en la región 15q11-q13	176270	1	1	0,004
Rubinstein-Taybi (Total)		3	16*	0,059
– Sin estudio molecular	180849	0	13	0,048
– Con microdelección del gen CREBBP	180849	3	3	0,011
Miller-Dieker	247200	5	5	0,018
Werdnig-Hoffmann con mutación o delección en 5q	253300	3	3	0,011
Williams con microdelección 7q	194050	2	3	0,011
Cayler con microdelección en región 22q11.2	125520	1	1	0,004
Delección del gen RPH3AL y LIS1	604881	1	1	0,004
Silver-Russell sin evidencia de estudio molecular	180860	0	1	0,004
Smith-Magenis	182290	1	1	0,004
Trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion)	150230	0	1	0,004
<b>Total de síndromes de gen contiguo-microdelección, disomía uniparental o imprinting genómico</b>		<b>73</b>	<b>119</b>	<b>0,435</b>

\*: Total de casos (incluye los grupos siguientes)

\*\* : 20 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; 2 casos sin especificar el tipo de sonda empleada.

Tabla 9. Síndromes o entidades de etiología desconocida por 10.000 RN (1980-2011)

	Número OMIM	N.º	Por 10.000
Artrogriposis múltiple congénita	108110	7	0,026
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium	—	3	0,011
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia	108110	5	0,018
Barber-Say	209885	1	0,004
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen)	219250	7	0,026
Disinostosis craneofacial	218350	1	0,004
DK focomelia	223340	1	0,004
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética	—	7	0,026
Facomatosis pigmento-queratósica con rabdomiosarcoma	—	1	0,004
FFU («femoral, fibular, ulnar defects»)	228200	16	0,059
FH-UF («femoral hypoplasia - unusual face»)	134780	2	0,007
Fusión esplenogonadal	183300	1	0,004
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado	—	7	0,026
Lumbo-costovertebral	—	2	0,007
Macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita	602501	1	0,004
Marshall-Smith	602535	1	0,004
Nevus sebáceo de Jadassohn	163200	4	0,015
Piepkorn	—	1	0,004
Pseudotrisomía 13	264480	1	0,004
Sobrecrecimiento asimétrico de tipo no determinado	—	4	0,015
Sturge-Weber	185300	4	0,015
<b>Total de síndromes o entidades de etiología desconocida</b>		<b>77</b>	<b>0,282</b>

En la [Tabla 9](#), se muestran los síndromes clínicos bien definidos, pero cuya causa es desconocida por el momento. A pesar de ser ésta desconocida, constituyen entidades clínicamente reconocibles, por lo que se diferencian del resto de niños con patrones de malformaciones y defectos congénitos de los que tampoco se conocen las causas. En esta tabla aparece por primera vez un paciente con Disinostosis craneofacial, que corresponde a un niño de la base de datos que al disponer de suficiente información ha podido ser diagnosticado. De hecho, corresponde a uno de los 8 niños que en el Boletín del año pasado<sup>1</sup> estaban incluidos en el grupo de *Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética*. Por último, en la [Tabla 10](#) se muestran todas las embriofetopatías, cuya única variación ha sido en 4 niños con una embriofetopatía por diabetes crónica materna.

Tabla 10. Embriofetopatías por 10.000 RN (1980-2011)

	N.º	Por 10.000
Bocio congénito por tratamiento antitiroideo	1	0,004
Embriofetopatía por ácido valproico + otro anticonvulsivante	10	0,037
Embriofetopatía por ácido valproico	24	0,088
Embriofetopatía por alcohol y sífilis	1	0,004
Embriofetopatía por alcohol	41	0,150
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia)	8	0,029
Embriofetopatía por carbamazepina	3 *	0,011
Embriofetopatía por carbimazol	2	0,007
Embriofetopatía por citomegalovirus	11	0,040
Embriofetopatía por diabetes crónica	56	0,205
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?)	15 *	0,055
Embriofetopatía por difenilhidantoína	4	0,015
Embriofetopatía por ergotamina	1	0,004
Embriofetopatía por Fenitoína + Fenobarbital (incluye primidona)	6	0,022
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	4	0,015
Embriofetopatía por hipertermia	1	0,004
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado	4	0,015
Embriofetopatía por litio	1	0,004
Embriofetopatía por mezcla de alcohol, drogas y otros hábitos tóxicos, incluyendo tabaco	3	0,011
Embriofetopatía por rubeola	8	0,029
Embriofetopatía por sífilis (lúes)	6	0,022
Embriofetopatía por toxoplasma	4	0,015
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas	3	0,011
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
<b>Total de embriofetopatías</b>	<b>220</b>	<b>0,804</b>

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

**Cuadro 5. Conceptos de heterogeneidad genética y clínica**

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

1. Aquellos síndromes que siendo clínicamente idénticos su modelo de herencia es diferente, por ejemplo, dominante en unos y recesivo en otros, como ocurre en mutaciones del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), que dan lugar a síndromes de acrocefalia-sindactilia, con distintos modelos de herencia. Por tanto, en estos casos, sólo con el diagnóstico clínico puede no ser posible conocer el problema genético, ni su riesgo de transmisión.

2. Aquellos en los que las distintas mutaciones (incluso estando en genes diferentes y localizados en distintos cromosomas), producen un síndrome clínico idéntico y con el mismo modelo de herencia. Un ejemplo es el síndrome de Aicardi-Goutières, que está producido por cinco genes diferentes, pero para los que se ha podido demostrar que participan en mecanismos patogénicos similares, cuando no los mismos.

**Heterogeneidad Clínica:** Cuando una misma alteración genética da lugar a síndromes clínicamente distintos (aunque con diferente grado, pudiendo ser muy diferentes o presentar menos diferencias). En la actualidad, son varios los síndromes que cumplen esas condiciones. Por ejemplo, mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), dan lugar a distintos tipos de displasias óseas, como acondroplasia, displasia tanatofórica tipo I y II, hipoacondroplasia, y SADDAN (Severa Acondroplasia con retraso del Desarrollo y Acanthis Nigricans).

Existen síndromes que clínicamente son iguales, o muy parecidos, en todos los niños afectados, pero tienen una etiología genética heterogénea (Cuadro 5), por lo que se encuentran incluidos en las diferentes tablas antes comentadas. Para conocer su frecuencia como grupo, en la Tabla 11 se muestran agrupados. Es importante conocer las frecuencias de los síndromes del mismo grupo, porque aunque sus causas sean diferentes, presentan problemas clínicos que son muy parecidos y, desde el punto de vista socio-sanitario, los recursos para atender sus necesidades van a ser los mismos. En consecuencia, conocer estas frecuencias será útil también para los responsables de establecer las medidas y recursos apropiados.

**Tabla 11. Estimación mínima de la prevalencia global al nacimiento de determinados síndromes de los que existen varios tipos clínicos y/o etiológicos**

	N.º	Por 10.000
Aarskog	1	0,004
Acondrogénesis	4	0,015
Acondroplasia	62	0,227
Acrocéfalo-sindactilia	69	0,252
Albinismos	16	0,059
Artrogriposis múltiple	25	0,091
Atelosteogénesis	1	0,004
Braquidactilia	10	0,037
Cayler	9	0,033
Condrodisplasia punctata	13	0,048
Costilla corta-polidactilia	8	0,029
Defecto congénito de glicosilación	4	0,015
Dermopatía restrictiva	3	0,011
Disostosis espándilo-costal/torácica	10	0,037
Displasia ectodérmica	7	0,026
Displasia espándilo-epifisaria	6	0,022
Displasia mesomélica	6	0,022
Distrofias musculares	27	0,099
Enfermedad de depósito lipídico	2	0,007
Epidermolisis bullosa	38	0,139
Exostosis múltiples	1	0,004
Gangliosidosis	4	0,015
Glicogenosis	1	0,004
Hipoplasia pontocerebelosa	4	0,015

**Tabla 11. Estimación mínima de la prevalencia global al nacimiento de determinados síndromes de los que existen varios tipos clínicos y/o etiológicos (cont.)**

	N.º	Por 10.000
Hipoquinesia inespecífica	13	0,048
Holt-Oram	5	0,018
Ictiosis	44	0,161
Larsen	6	0,022
Miopatía	11	0,040
Mucopolisacaridosis	2	0,007
Oro-facio-digital	9	0,033
Osteogénesis imperfecta	61	0,223
Poliquistosis renal	35	0,128
Prader-Willi	16	0,059
Robinow	3	0,011
Rubinstein-Taybi	16	0,059
Silver-Russell sin evidencia de estudio molecular	1	0,004
Trico-rino-falángico	1	0,004
Velo-cardio-facial	32	0,117
Waardenburg	12	0,044
Werdnig-Hoffmann	7	0,026
Wiedemann-Beckwith	39	0,143
Williams	3	0,011

## 6. Análisis por sistemas afectados

La distribución de los diferentes tipos de defectos por sistemas orgánicos afectados se muestra en la **Tabla 12**, en tres periodos de tiempo. Los distintos sistemas han sido ordenados por frecuencia decreciente según los datos registrados en el periodo basal (1980-1985). De esta forma se puede determinar su variación a lo largo del tiempo, incluyendo el impacto del diagnóstico prenatal de las distintas alteraciones del desarrollo embrionario-fetal.

**Tabla 12. Distribución de los recién nacidos con defectos congénitos por sistemas afectados**

Sistema/Área(*)	1980-1985		1986-2010		2011	
	N.º	%	N.º	%	N.	%
Musculosquelético	5.183	61,06	16.144	52,17	444	49,61
Sistema nervioso	2.169	25,55	7.954	25,70	215	24,02
Reproductor	1.027	12,10	4.694	15,17	155	17,32
Digestivo	377	4,44	1.790	5,78	56	6,26
Circulatorio	346	4,08	3.818	12,34	127	14,19
Respiratorio	255	3,00	1.311	4,24	42	4,69
Excretor	243	2,86	2.277	7,36	98	10,95
Metabolismo y endocrino	94	1,11	543	1,75	13	1,45
<b>Total R.N. con Def. Congénitos*</b>	<b>8.488*</b>	<b>100</b>	<b>30.946*</b>	<b>100</b>	<b>895*</b>	<b>100</b>

\*: 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.

## 7. Análisis por diferentes grupos étnicos de nuestro país

Como venimos haciendo en los últimos años, ofrecemos unos datos globales sobre los nacimientos de niños con defectos congénitos de los diferentes grupos étnicos (**Cuadro 6**) que se encuentran registrados en el ECEMC. En el Boletín del año 2009<sup>11</sup>, se mostró que los diversos grupos étnicos difieren significativamente en las frecuencias de

distintos tipos de malformaciones. Unas diferencias que se deben tanto a las diferencias de los componentes genéticos como a las condiciones socio-sanitarias de estos grupos.

#### Cuadro 6. Razones por las que usamos el término «Grupo Étnico» en lugar de «Raza»

El término **raza** se utilizaba en Zoología para referirse a los grupos en los que se subdividen las especies (subespecies).

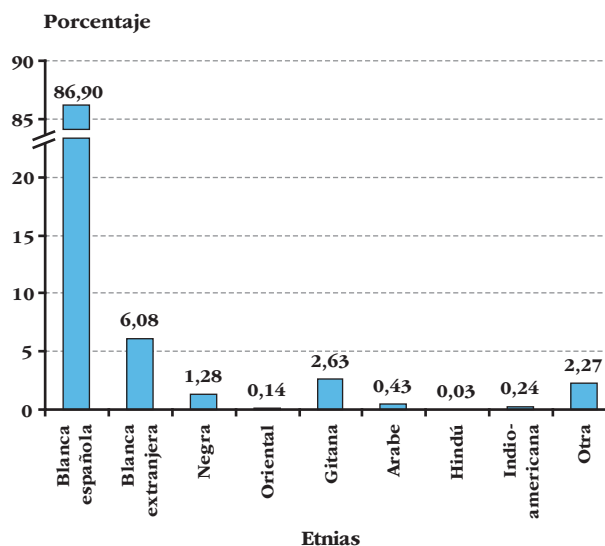
En los seres humanos se empleó para diferenciar caracteres biológicos visibles, como color de la piel y variaciones morfométricas e, incluso, la propia identidad, aunque luego se fue ampliando para tratar de incluir también los genes.

Aunque a lo largo del tiempo ha habido grandes discusiones entre antropólogos, biólogos, genetistas, evolucionistas, psicólogos, zoólogos, y otros muchos científicos e intelectuales, no se ha llegado a alcanzar una definición conceptual. Y mucho menos tras la «conceptualización» (perversa) de la palabra raza que quedó patente en los años 40 del siglo pasado y después de la Segunda Guerra Mundial. Es más, ni tras la secuenciación del genoma humano se ha llegado a un acuerdo entre los genetistas moleculares que han discutido este aspecto.

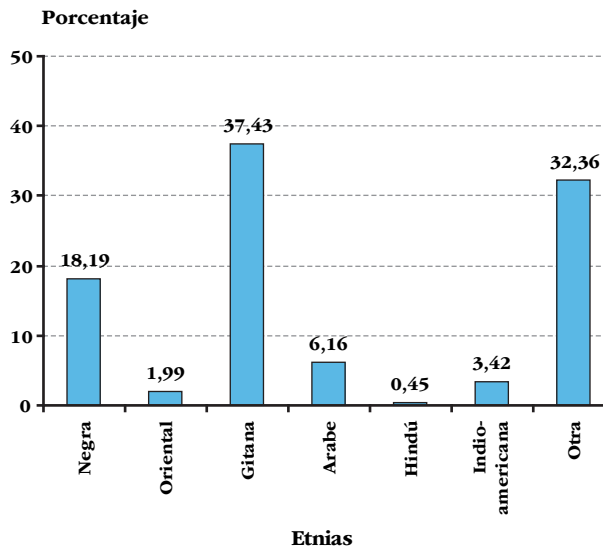
Por todo esto, hemos preferido utilizar el término «grupo étnico», no porque consideremos que sea el más adecuado (también existe controversia en su significado, que para algunos sólo hace referencia a los aspectos culturales), sino porque creemos que puede tener menos connotaciones peyorativas.

En la **Gráfica 9**, se muestra la distribución de los recién nacidos con defectos congénitos (casos) por grupo étnico, tras determinar éste en base al grupo étnico de sus abuelos. Las proporciones son muy similares a las de año pasado, aunque con muy ligeros incrementos en los blancos extranjeros, y ligeros descensos en las etnias de blancos autóctonos, negra y otras. En la **Gráfica 10**, con objeto de observar la relación de las alteraciones del desarrollo entre las etnias diferentes de la blanca, se representa la misma distribución de la gráfica anterior pero excluyendo los dos grupos de blancos. Como en los Boletines anteriores, se siguen manteniendo las mismas diferencias entre las etnias, aunque existen pequeñas variaciones en los porcentajes con relación a los del año pasado<sup>1</sup>.

Gráfica 9. Distribución de los niños con defectos congénitos por grupo étnico

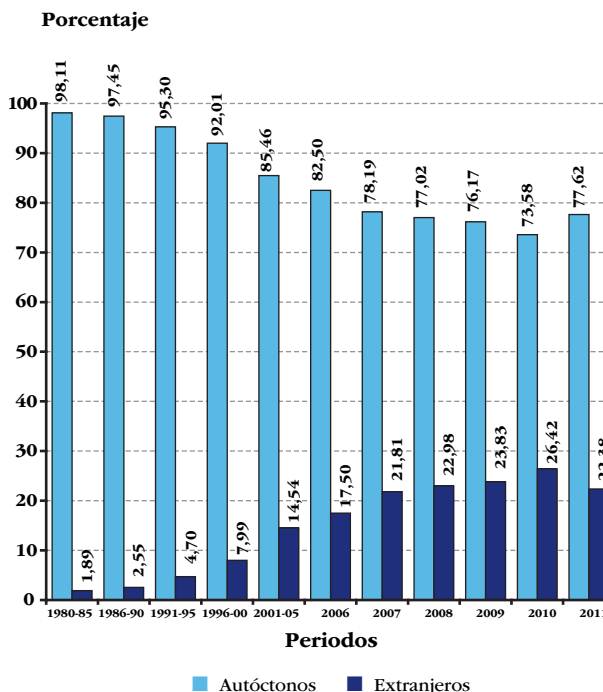


Gráfica 10. Distribución de los niños con defectos congénitos por grupo étnico (excluyendo el blanco)



Con objeto de visualizar mejor la tendencia de los padres extranjeros a lo largo del tiempo, en la Gráfica 11 se muestra la evolución del porcentaje de controles cuyos padres (padre o madre) proceden de otro país. En dicha gráfica se observa que la progresión creciente de los últimos años ha mostrado en el 2011 un descenso del 4,04%.

Gráfica 11. Distribución temporal del porcentaje de padres de niños controles, según país de procedencia, separando los autóctonos y los extranjeros



## COMENTARIOS

En septiembre de este año 2012, se ha descubierto la importancia que tiene esa gran parte del genoma humano que no codifica proteínas, pero que tiene un importante efecto tanto transcripcional (sobre diferentes tipos de ARN) como funcional<sup>12-17</sup>. Estos hallazgos, en unos pocos años van a ser muy importantes desde el punto de vista clínico. Por tanto, si los registros de niños nacidos con malformaciones y otros defectos congénitos, han sido importantes para conocer sus frecuencias y averiguar sus causas, ahora van a serlo mucho más. Sobre todo, si estos registros incluyen también una buena base clínica y muestras biológicas, sobre las que aplicar las nuevas tecnologías y conocimientos en busca de sus causas.

Por ello, el grupo del ECEMC, siente ahora, más que nunca, el estímulo científico que a lo largo de más de 36 años le ha llevado incluir los nuevos conocimientos en su base de datos. Por ello, en un momento determinado, inició la obtención de muestras que han constituido una magnífica serie, que le ha permitido ir incorporando los análisis de las nuevas tecnologías e ir incrementando el diagnóstico causal de muchos pacientes. Por otra parte, constituye una serie de pacientes de recién nacidos consecutivos con defectos congénitos de todo tipo identificados sobre el total de nacimientos controlados, lo que le atribuye un valor excepcional.

## REFERENCIAS

1. **Martínez-Frías ML**, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Bermejo E. Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2011;VI (1):33-64. <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/viewFile/722/777>
2. **Martínez-Frías ML**, Bermejo E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC. Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2010;V(9):20-41. [http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC\\_2010\\_AF.PDF](http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2010_AF.PDF)
3. **Martínez-Frías ML**, Bermejo E. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2008;V(7):28-47. [http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC\\_2009\\_AF.PDF](http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF)
4. **Bermejo E**, Martínez-Frías ML. Situación actual en España sobre el diagnóstico etiológico en fetos procedentes de abortos por defectos congénitos. Directrices para un protocolo mínimo. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2009;V(8):18-23. [http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC\\_2009\\_AF.PDF](http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF)
5. **Martínez-Frías ML**, Bermejo E. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2009;V(8):24-44. [http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC\\_2008\\_AF.PDF](http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2008_AF.PDF)
6. **Martínez-Frías ML**, Frías JL, Rodríguez Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, Gayá F. Value of clinical analysis in epidemiological research: The Spanish Registry experience. *Am J Med Genet*. 1991;41:192-195.
7. **ICBDSR** (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Annual Report 2010 with data for 2008. Ed. ICBD. Roma, 2011. Acceso: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2010.pdf>
8. **EUROCAT** web page. 2011; Acceso: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
9. **Bermejo-Sánchez E**, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Vigilancia Epidemiológica de anomalías congénitas en España en el período 1980-2010. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2011;VI(1):33-64.
10. **OMIM** (On-line Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim> (acceso en Julio de 2012).
11. **Martínez-Frías ML**, Bermejo-Sánchez E. Otros aspectos de vigilancia epidemiológica del ECEMC: Evolución temporal y por Comunidades Autónomas, de los nacimientos de la población inmigrante. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2011;VI(1):122-131. <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/view/725/783>

12. **The ENCODE Project Consortium.** An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012;489:57-74.
13. **Thurman RE,** Rynes E, Humbert R, Vierstra J, y cols. The accessible chromatin landscape of the human genome. *Nature*. 2012;489:75-82.
14. **Neph S,** Vierstra J, Stergachis AB, Reynolds AP, y cols. An expansive human regulatory lexicon encoded in transcription factor footprints. *Nature*. 2012;489:83-90.
15. **Gerstein MB,** Kundaje A, Hariharan M, Landt SG, y cols. Architecture of the human regulatory network derived from ENCODE data. *Nature*. 2012;489:91-100.
16. **Djebali S,** Davis CA, Merkel A, Dobin A, y cols. Landscape of transcription in human cells. *Nature*. 2012;489:101-108.
17. **Sanyal A,** Lajoie BR, Jain G, Dekker J. The long-range interaction landscape of gene promoters. *Nature*. 2012;489:109-113.

## TRASLACIÓN DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA PARA LA PREVENCIÓN DE DEFECTOS CONGÉNITOS

1. A través de la colaboración que el grupo del ECEMC mantiene con la comunidad de Castilla y León, se tradujeron a seis idiomas (**inglés, francés, árabe, ruso, portugués, y rumano**) los folletos informativos sobre prevención de defectos congénitos elaborados por el ECEMC, que se presentan abajo. Posteriormente, estos folletos fueron re-editados por el Real Patronato sobre Discapacidad (que hoy día está integrado en el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) para aumentar su difusión. Quienes lo deseen pueden solicitarlos a la dirección postal y teléfono que se indican abajo.

El grupo del ECEMC elabora unas Hojas Informativas «PROPOSITUS» sobre síndromes raros o nuevos, factores ambientales de riesgo para el embarazo, y otros aspectos preventivos. Su objetivo es dar a conocer en forma sencilla y clara aspectos importantes de esos temas a los profesionales sanitarios, pero también a las familias de pacientes y a las Asociaciones que lo deseen. Se incluye la lista de los elaborados desde 2010 hasta la actualidad:

- N.º 15: Síndrome de delección 5p. 2010 (actualización).  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-delecion-5p>
- N.º 16: Nuevos aspectos sobre el uso de glucocorticoides durante la gestación: Riesgo fetal y uso racional. 2009  
<http://www.fundacion1000.es/Nuevos-aspectos-sobre-el-uso-de>
- N.º 17: Consumo de cafeína durante el embarazo. 2009.  
<http://www.fundacion1000.es/Consumo-de-cafeina-durante-el>
- N.º 19: Psicofármacos y embarazo. 2010  
<http://www.fundacion1000.es/Psicofarmacos-y-embarazo>
- N.º 20: Síndrome de Wolf-Hirschhorn (delección 4p16.3). 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Wolf-Hirschhorn>
- N.º 21: Síndromes de DiGeorge, Velocardiofacial y Microdelección 22q11.2. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindromes-de-DiGeorge>
- N.º 22: Síndrome de Alström: Características, Guías diagnósticas y anticipatorias. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Alstrom>
- N.º 23: Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-CLOVE-S>
- N.º 24: Síndrome de Donohue (Leprechaunismo). 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Donohue-Leprechaunismo>
- N.º 25: Síndromes de microdelección. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindromes-de-microdelecion>
- N.º 26: Prevención Primaria de Defectos Congénitos: ¿Qué medicamentos se pueden utilizar durante el embarazo? 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Que-medicamentos-se-pueden>
- N.º 27: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamiento con Psicofármacos durante el embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Tratamiento-con-Psicofarmacos>
- N.º 28: Prevención Primaria de Defectos Congénitos: ¿Cuáles son los fármacos que se consideran seguros para su uso durante el embarazo? 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Cuales-son-los-farmacos-que-se>

- N.º 29: Importancia de reconocer los distintos tipos de alteraciones del desarrollo prenatal: Definiciones y Tipos de Defectos Congénitos. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Importancia-de-reconocer-los>
- N.º 30: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamiento de las alteraciones de la función tiroidea durante el embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Tratamiento-de-las-alteraciones-de>
- N.º 31: Prevención de Defectos Congénitos: Retinoides sintéticos y embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Retinoides-sinteticos-y-embarazo>
- N.º 32: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamientos con antihistamínicos (H1A) durante el embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Tratamientos-con-antihistaminicos>
- N.º 33: Prevención de Defectos Congénitos: ¿Qué significa planificar un embarazo?  
[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/33-12-Propositus\\_Planificacion\\_Embar-f.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/33-12-Propositus_Planificacion_Embar-f.pdf)
- N.º 34: Prevención de Defectos Congénitos: Vacunas durante el embarazo.  
<http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/34-12-Propositus-Vacunas-F.pdf>
- N.º 35: Prevención de Defectos Congénitos: Uso de analgésicos durante el embarazo.  
[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/35-12-Propositus\\_analgesicos-F.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/35-12-Propositus_analgesicos-F.pdf)
- N.º 36: Prevención de Defectos Congénitos: Toxoplasmosis y embarazo.  
[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/36-12-Propositus\\_Toxoplasmosis.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/36-12-Propositus_Toxoplasmosis.pdf)
- N.º 37: Prevención de Defectos Congénitos: Uso de infusiones y suplementos naturales durante el embarazo procedentes de diversas plantas.  
[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/37-12-Propositus\\_Infusiones-F.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/37-12-Propositus_Infusiones-F.pdf)
- N.º 38: Prevención de Defectos Congénitos: Betabloqueantes y embarazo.  
[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/38-12-Propositus\\_Beta-Bloqueantes.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/38-12-Propositus_Beta-Bloqueantes.pdf)
- N.º 39: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamientos con antiasmáticos durante el embarazo.  
[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/39-12-Propositus\\_Tratam-asma.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/39-12-Propositus_Tratam-asma.pdf)



Si desea obtener alguno de los Propositus, y/o folletos, puede hacerlo a través de las siguientes páginas Web: [www.CIBERER.es](http://www.CIBERER.es) ; [www.fundacion1000.es](http://www.fundacion1000.es) ; o bien solicítelos a:

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

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

Teléfono: 91 822 24 24

FAX: 91 387 75 41

## II. CITOGENÉTICA Y GENÉTICA MOLECULAR



## Un nuevo paciente con delección 10p y revisión de la literatura. Estudio de la correlación genotipo-fenotipo

### A. MacDonald

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECCEMC), Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

### M.L. Martínez-Fernández

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECCEMC), Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

### I. Aceña

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECCEMC), Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

### M.L. Serrano Madrid

Servicio de Pediatría, Hospital Santa Bárbara, Soria.

### R. Romero Gil

Servicio de Pediatría, Hospital Santa Bárbara, Soria.

### E. Bermejo-Sánchez

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECCEMC), Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.

### M.L. Martínez-Frías

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECCEMC), Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.

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

Corresponsal: amacdonald@isciii.es

Bol ECCEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 57-71 (2012)

## Summary

### Title: A new patient with deletion of 10p and revision of the literature. Study of the genotype-phenotype correlation

Since the first report by Elliott et al., in 1970, of a patient with partial deletion of the short arm of chromosome 10 (10p), at least 67 further cases have been reported, of which 44 were pure *de novo* deletions.

Two syndromes have been associated with deletions of 10p: DiGeorge 2 syndrome (DGS2) and HDR (Hypothyroidism, sensorineural Deafness and Renal disease). DGS2 (so-named due to its similitude to DiGeorge syndrome) is characterised by congenital heart defects, dysmorphism, hypoplastic thymus with T-cell deficiency, and hypoparathyroidism with hypocalcemia. In 1984, Herve et al. published the first case that associated a deletion of 10p with a clinical picture of DiGeorge, and a critical region, of approximately 1 Mb, in 10p13-p14 was delineated in 1998 by Schuffenhauer et al.

On the other hand, HDR syndrome was first described in 1977 by Barakat et al., and in 1997 the syndrome was associated with a deletion of 10p. The observation that such deletions in patients with HDR were outside the DGS2 critical region led to the discovery of a causal gene, *GATA3* located in 10p14, which has an important role in embryonic development of the kidney, parathyroids and auditory system.

Here we present a patient with a 10p deletion that includes both the DGS2 critical region and *GATA3* gene. The propositus' clinical picture includes facial dysmorphism, unilateral ptosis, unilateral renal agenesis and hypoacusia. We carried out a revision of the literature, as well as a comparative analysis of the clinical characteristics and the cytoband affected, with the aim of correlating the main manifestations with the region of 10p deleted. The results have shown an overlap of clinical features as well as a great variability of manifestations among patients with different 10p deletions. No correlation could be established between the deleted genes and clinical manifestations, thus suggesting the involvement of more complex molecular mechanisms.

**Palabras clave/Key words:** Delección 10p, síndrome, DiGeorge 2, HDR, *GATA3*/10p deletion, syndrome, DiGeorge 2, HDR, *GATA3*.

## INTRODUCCIÓN

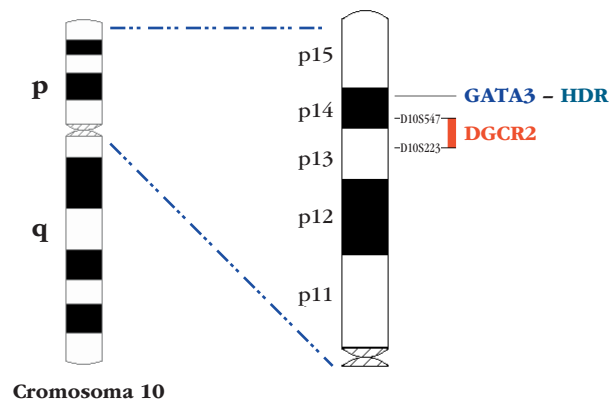
En el año 1970, Elliott y cols.<sup>1</sup> describieron el primer caso de deleción parcial del brazo corto (p) del cromosoma 10, que fue publicado como “*alteración de un cromosoma del grupo C. ¿10p-?*” porque en esos años no había técnicas que permitieran confirmar la identidad del cromosoma delecionado. Los autores describieron una niña que presentaba dismorfias faciales, cardiopatía, defectos renales, sindactilia de los dedos de los pies e hipoplasia del cuerpo calloso. En la revisión de la literatura hemos identificado 67 casos con deleción del brazo corto de cromosoma 10 (10p), que presentan características clínicas que son semejantes a las descritas en la paciente de Elliot y cols.<sup>1</sup>.

Estudios posteriores sobre las deleciones 10p identificaron dos síndromes: El primero, se denominó “síndrome de DiGeorge 2” (DGS2)<sup>2</sup> [OMIM 601362] por su similitud clínica con el conocido síndrome de DiGeorge [OMIM 188400] que incluye defectos cardiacos, dismorfias faciales, paladar fisurado, hipoplasia del timo con déficit de células T, hipoparatiroidismo e hipocalcemia, y está producido por una deleción de 1,5-3 megabases (Mb) en el cromosoma 22q11.2. El segundo síndrome, se denominó por el acrónimo HDR de sus defectos en inglés (*Hypoparathyroidism, sensorineural Deafness and Renal disease*) [OMIM 146255].

El DGS2 [OMIM 601362], está producido por deleciones del cromosoma 10p y sus manifestaciones clínicas incluyen defectos cardiacos, hipoparatiroidismo/hipocalcemia, inmunodeficiencia de células T y dismorfia facial. El primer caso con deleción de 10p y un fenotipo similar al del síndrome de DiGeorge se publicó en el año 1984<sup>3</sup>, y desde entonces se han publicado más de 20 casos de DGS2<sup>4-8</sup>. Se ha estimado que la frecuencia de la deleción del DGS2 es 1 en 200.000 niños recién nacidos vivos<sup>9</sup>. Dado que estos pacientes tienen un retraso mental importante, además de inmunodeficiencia de células T y defectos cardiacos, se considera que el fenotipo es más grave que el de DiGeorge causado por la deleción 22q11.2.

En 1996, Daw y cols.<sup>2</sup> utilizaron técnicas de FISH para estudiar la deleción en cinco pacientes con diagnóstico de DGS2 previamente publicados<sup>6,7,10</sup> y detectaron una zona común de unas 2 Mb, que propusieron como la región crítica para el DGS2 (entre los loci D10S223 y D10S547), denominándola DGCR2 (Figura 1). Dos años más tarde, Schuffenhauer y cols.<sup>11</sup> analizaron sus seis pacientes con deleción de 10p, junto con otros cinco pacientes ya publicados<sup>4,5,10,12,13</sup> consiguiendo una mejor delineación de la región crítica previamente establecida, reduciéndola a una zona de aproximadamente 1 Mb. En la actualidad, existe una sonda de FISH comercializada para el diagnóstico de esta región crítica en pacientes con sospecha clínica de DGS2.

Figura 1. Regiones asociadas a los síndromes DGS2 y HDR



El segundo síndrome, HDR [OMIM 146255], inicialmente considerado autosómico dominante, es también conocido como síndrome de Barakat<sup>14</sup>. De los tres defectos que lo caracterizan, la pérdida de audición se observa en todos los pacientes, aunque puede ser desde muy leve a muy grave. Por el contrario, el hipoparatiroidismo y la displasia renal son más variables. Hasegawa y cols.<sup>15</sup> realizaron también una revisión de los casos de deleción 10p que se habían publicado, y observaron que cinco tenían hipoparatiroidismo o hipocalcemia, cuatro presentaban anomalías renales, y dos tenían sordera. Esto les llevó a relacionar, por primera vez, el síndrome HDR con deleciones en el cromosoma 10p. Dos años más tarde, van Esch y cols.<sup>8</sup> describieron dos pacientes con hipoparatiroidismo, malformaciones renales y una deleción de 10p, más distal a la zona definida como región crítica de DGS2<sup>2,11</sup>. Desde entonces, se han descrito más casos de deleción 10p fuera de la región crítica del DGS2 que presentan dismorfia facial, hipoparatiroidismo, sordera, defectos inmunológicos y anomalías renales<sup>16,17</sup>.

En el año 2000, van Esch y cols.<sup>18</sup> estudiando un paciente previamente publicado con el diagnóstico del síndrome HDR<sup>8</sup> detectaron un reordenamiento complejo con un punto de rotura en 10p14-p15 y una deleción de 900 kilobases (Kb) que incluía el gen *GATA3*, que está localizado en la banda 10p14, en una zona más distal a la DGCR2, concretamente a 8,1 Mb del telómero de 10p (Figura 1). Estos mismos autores<sup>18</sup> estudiaron cuatro miembros de una familia diagnosticados de síndrome HDR, que había sido publicada por Bilous y cols.<sup>19</sup>, y en los cuatro encontraron una deleción de 250 Kb en 10p que producía haploinsuficiencia de *GATA3*. Dado que este gen codifica un factor de transcripción que juega un papel importante durante el desarrollo embrionario de la paratiroides, el sistema auditivo y los riñones<sup>20</sup>, llegaron a la conclusión de que el síndrome HDR está causado por haploinsuficiencia del gen *GATA3* [OMIM 131320]. Actualmente son muchos los trabajos y familias con este síndrome en las que se han detectado deleciones o mutaciones de *GATA3*<sup>21-24</sup>. Además, se ha sugerido que *GATA3* podría tener un papel en el desarrollo de los genitales femeninos<sup>23-25</sup> y en problemas oculares, como estrabismo o ptosis<sup>11,26</sup>.

En este artículo presentamos una paciente que tiene una deleción de 10p que incluye ambas regiones críticas. Se realizó una revisión de la literatura, y se ha efectuado un análisis comparativo entre las características clínicas de los pacientes y las citobandas afectadas, así como su correlación con las regiones críticas en 10p13 y 10p14 actualmente definidas para DGS2 y HDR.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una niña nacida por cesárea a las 39 semanas de gestación, cuyos padres proceden de Sudamérica, son sanos, no-consanguíneos y con edades de 33 años la madre y 32 años el padre. Fue un embarazo normal y controlado mediante ecografía, hasta el tercer trimestre, cuando se observó retraso de crecimiento, oligoamnios y líquido meconial. La recién nacida presentó un Apgar de 8/9, con peso de 2.710 g. (P3-25), talla de 47 cm. (P10-25) y un perímetro cefálico de 33 cm. (P25). En el examen clínico inicial se observaron dismorfias faciales, pabellones auriculares de implantación baja, ptosis palpebral del ojo derecho, paladar algo ojival, mamila supernumeraria y afonía. No presentó problemas respiratorios ni cardíacos, tenía buena coordinación succión-deglución y la diuresis fue normal.

A las 24 horas de vida, fue ingresada por hipoglucemia precoz, y disfonía. Por ecografía abdominal, se detectó agenesia del riñón derecho; el izquierdo era de tamaño y características ecográficas normales.

A los 6 meses, persistía la ptosis y tenía hipertonía de miembros. En la evaluación con potenciales evocados auditivos sin umbral se diagnosticó de hipoacusia bilateral. La prueba se realizó dos veces con el mismo resultado, aunque según los padres la niña responde a sonidos.

## ESTUDIOS CITOGENÉTICOS

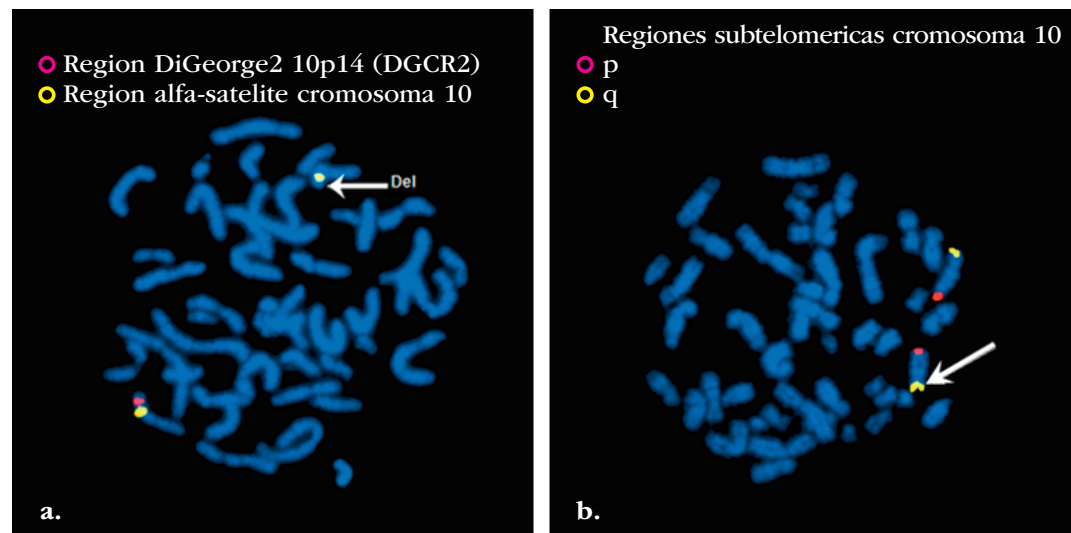
En el laboratorio del ECEMC se realizó el análisis cromosómico mediante el cultivo de linfocitos de sangre periférica, y técnicas de bandas G de alta resolución (800 bandas). El resultado que se obtuvo en las 20 células analizadas mostró 46 cromosomas con fórmula sexual XX, y un cromosoma del par 10 alterado, con una estructura que sugería una deleción en el brazo corto de este cromosoma (Figura 2). Empleando técnicas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) con la sonda específica para la región crítica del síndrome DGS2 (10p14) [Kreatech] se confirmó la ausencia de señal en el cromosoma 10 anómalo, confirmando la existencia de la deleción (Figura 3a). Adicionalmente, con la aplicación de las sondas de las regiones subtelo méricas de brazo corto y brazo largo de los cromosomas del par 10 (10p/10q) [Vysis], se observaron las dos señales correspondientes a la región subtelo mérica 10pter, indicando que la deleción del 10p era intersticial (Figura 3b). El cariotipo fue 46,XX,del(10)(p13p15).ish 10p14(DGCR2)-subtel(10pter+)dn.

Se realizó el estudio citogenético a los padres, cuyo resultado fue normal, por lo que la alteración se había producido *de novo* en la hija.

Figura 2. Imagen del cromosoma 10 delecionado (marcando con una flecha el segmento perdido del brazo corto) y su pareja normal, en nuestra paciente.



Figura 3. (a) FISH con la sonda específica DGCR2 (10p14) que confirma la deleción (no se detecta señal roja en el cromosoma 10 anómalo). (b) FISH con las sondas de las regiones subtelo méricas 10p y 10q. Dado que la señal amarilla marca la región subtelo mérica (10p) y está en los dos cromosomas, indica que la deleción es intersticial.



## RESULTADOS DE LA CORRELACIÓN CLÍNICA CON LAS DIFERENTES REGIONES Y BANDAS DEL CROMOSOMA 10p

En las Tablas 1-4 se incluyen los 67 pacientes con deleciones 10p localizados en la literatura, según el tipo de alteración observada (*de novo*, asociada a translocación, a un anillo, o a un reordenamiento cromosómico complejo), ordenados por el año de publicación, junto con el paciente que se describe en este artículo (que figura al final de la Tabla 1). Para todos los pacientes se indica el tipo de análisis utilizado para caracterizar la alteración cromosómica, confirmar la deleción y/o definir su tamaño, y la presencia/ausencia de cada uno de los cinco defectos congénitos más característicos de los síndromes DGS2 y HDR.

Tabla 1. Relación de casos publicados con deleciones 10p *de novo* y comparación con el presente caso

Autor	Deleción	Estudios Moleculares	Retraso mental/psicomotor	Cardiopatía	Sordera	Defecto renal	Hipocalcemia/hipoparatiroidismo
Elliott y cols., 1970 <sup>1</sup>	?del(10p)	-	Murió	+	NE	+	-
Shokeir y cols., 1975 <sup>27</sup>	del(10)(p13-pter)	-	+	+	-	+	NE
Francke y cols., 1975 <sup>28</sup>	del(10)(p13-pter)	-	+	-	-	-	NE
Berger y cols., 1977 <sup>29</sup>	del(10)(p13-pter)	-	Murió	+	-	+	NE
Jackson y cols., 1978 <sup>30</sup>	del(10)(p13-pter)	-	+	-	-	-	NE
Fryns y cols., 1981 <sup>31</sup>	del(10)(p14-pter)	-	+	-	+	+	-
Klep de Pater y cols., 1981 <sup>32</sup>	del(10)(p13-pter)	-	+	-	+	-	NE
Bourrouillou y cols., 1981 <sup>33</sup>	del(10)(p14-pter)	-	+	+	NE	-	-
Juberg y cols., 1981 <sup>34</sup>	del(10)(p11p15)	-	Murió	-	NE	-	-
Suciu & Nanulescu, 1983 <sup>35</sup>	del(10)(p14-pter)	-	+	-	NE	-	-
Gencik y cols., 1983 <sup>36</sup>	del(10)(p13-pter)	-	Murió	+	-	-	+
Herve y cols., 1984 <sup>3</sup>	del(10)(p13-pter)	-	+	+	-	-	+
Elstner y cols., 1984 <sup>37</sup>	Paciente 1 del(10)(p13-pter)	-	+	+	-	-	NE
	Paciente 2 del(10)(p13-pter)	-	+	-	-	-	NE
Koenig y cols., 1985 <sup>4</sup>	del(10)(p13-pter)	FISH (~47cM)	+	-	NE	-	+
Greenberg y cols., 1986 <sup>5</sup>	del(10)(p13-pter)	FISH (~30cM)	+	+	NE	+	+
Monaco y cols., 1991 <sup>6</sup>	del(10)(p13-pter)	FISH	+	-	-	-	+
Obregon y cols., 1992 <sup>12</sup>	del(10)(p11p13)	FISH (~29cM)	NE	+	+	+	+
Shapira y cols., 1994 <sup>13</sup>	del(10)(p13-pter)	FISH (~30cM)	+	+	+	+	-
Daw y cols., 1996 <sup>2</sup>	Paciente 2 del(10)(p13-pter)	FISH	+	+	NE	-	+
	3227 del(10)(p13-pter)	FISH	+	+	NE	+	+

Tabla 1. Relación de casos publicados con deleciones 10p *de novo* y comparación con el presente caso (cont.)

Autor	Deleción	Estudios Moleculares	Retraso mental/psicomotor	Cardiopatía	Sordera	Defecto renal	Hipocalcemia/hipoparatiroidismo
Lipson y cols., 1996 <sup>10</sup>	del(10)(p12p13)	FISH (~17cM)	+	+	NE	-	-
Dasouki y cols., 1997 <sup>16</sup>	del(10)(p13-pter)	FISH	+	-	+	-	+
Hsu y cols., 1997 <sup>38</sup>	del(10)(p12.3-pter)	-	+	-	+	-	+
Hasegawa y cols., 1997 <sup>15</sup>	del(10)(p13-pter)	-	+	+	+	+	+
Gottlieb y cols., 1998 <sup>59</sup>	CH92-092 del(10)(p14-pter)	FISH	+	-	NE	+	+
	CH92-319 del(10)(p12-pter)	FISH	Demasiado joven	-	+	-	+
Schuffenhauer y cols., 1998 <sup>11</sup>	HOV del(10)(p13-pter)	FISH (~38cM)	+	-	+	+	+
	LEM del(10)(p14-pter)	FISH (~30cM)	+	-	NE	+	+
	MAJ del(10)(p13-pter)	FISH (~34cM)	+	+	+	+	+
	AMS del(10)(p12p13)	FISH (~10cM)	+	-	-	-	-
	ROB del(10)(p12-pter)	FISH (~46cM)	+	+	-	-	+
	KAN del(10)(p13-pter)	FISH (~47cM)	+	-	-	+	+
Sunada y cols., 1998 <sup>39</sup>	del(10)(p13-pter)	-	+	+	+	+	-
Fujimoto y cols., 1999 <sup>40</sup>	del(10)(p14p15.1)	-	+	-	+	+	+
Van Esch y cols., 1999 <sup>8</sup>	Paciente 2 del(10)(p14-pter)	FISH	+	-	+	+	+
Berend y cols., 2000 <sup>9</sup>	del(10)(p12.2p14)	FISH	NE	+	+	+	-
Lichtner y cols., 2000 <sup>17</sup>	WAB del(10)(p14-pter)	FISH	+	+	+	+	+
	WON del(10)(p14-pter)	FISH	+	-	+	+	+
Skrypnik y cols., 2002 <sup>60</sup>	del(10)(p14-pter)	FISH (~12,4 Mb)	+	+	NE	NE	+
Verri y cols., 2004 <sup>61</sup>	del(10)(p14p15.2)	Array (8,8 Mb)	+	-	+	+	+
Yatsenko y cols., 2004 <sup>62</sup>	del(10)(p13p15.3)	FISH (~5,5 Mb)	NE	+	+	+	NE
Ibáñez Micó y cols., 2006 <sup>63</sup>	del(10)(p11.23p15.1)	FISH	+	+	-	-	+
Benetti y cols., 2009 <sup>64</sup>	del(10)(p12.33-pter)	Array (18,4 Mb)	+	-	+	+	-
Presente Caso	del(10)(p13p15)	FISH	Demasiado joven	-	+	+	-
			36/36 (100%)	22/45 (48,89%)	20/33 (60,61%)	24/44 (54,55%)	25/37 (67,57%)

NE: No especificado; FISH: Hibridación *in situ* fluorescente

En la **Tabla 1** se detallan los 44 pacientes de la literatura con deleciones 10p puras *de novo*, y la región afectada en cada uno de ellos. Las siguientes tablas tienen la misma

estructura de la **Tabla 1**, pero incluyen los casos en los que la deleción 10p se asociaba a una translocación (**Tabla 2**), aquellos en los que la deleción 10p se asociaba a la formación de un anillo (**Tabla 3**), y los casos en los que la deleción 10p se produjo dentro del contexto de un reordenamiento cromosómico complejo (CCR, de sus siglas en inglés) (**Tabla 4**). Como resumen, en la **Tabla 5** se incluye la distribución de las cinco alteraciones del desarrollo especificadas en cada una de las tablas anteriores. En esta **Tabla 5** se muestra que todos los pacientes con deleción 10p, independientemente del mecanismo asociado a la deleción, presentan retraso mental/psicomotor. Sin embargo, de las otras cuatro alteraciones, y aunque los números son muy pequeños, la sordera y la hipocalcemia/hipoparatiroidismo muestran diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2_3 = 10,83$ ;  $p=0,01$ ; y  $\chi^2_3=16,02$ ;  $p=0,001$ , respectivamente) en cuanto al mecanismo por el que se produjo la deleción 10p (análisis vertical de la **Tabla 5**). Cuando se realiza el análisis horizontal de la **Tabla 5**, se observa que dentro del mismo tipo causal en el que se enmarca la deleción, excepto para el CCR, todos los defectos se presentan con frecuencias que difieren entre sí de forma estadísticamente muy significativa. Debido al menor número de pacientes en el tipo CCR, la ausencia de significación estadística no se puede considerar equivalente a una ausencia de diferencias en las proporciones.

**Tabla 2. Relación de casos con deleción 10p asociada a una translocación**

Autor	Reordenamiento Cromosómico	Estudios Moleculares	Retraso mental/psicomotor	Cardiopatía	Sordera	Defecto renal	Hipocalcemia/hipoparatiroidismo
Bridgeman y cols., 1980 <sup>41</sup>	der(10)t(10;14) <i>de novo</i>	-	Murió	+	-	-	+
Slinde & Hansteen 1982 <sup>42</sup>	der(10)t(1;10) (..?;p13)	-	+	+	-	+	-
Gencik y cols., 1983 <sup>36</sup>	der(10)t(3;10) (p27;p13)	-	+	-	-	-	+
Sánchez-Corona y cols., 1983 <sup>43</sup>	der(10)t(4;10)	-	+	+	-	+	-
Lai y cols., 1992 <sup>7</sup>	Paciente 1 der(10)t(5;10) (q35.2;p13)	FISH	+	-	-	-	+
Hon y cols., 1995 <sup>44</sup>	der(10)t(5;10) (q35.3;p12.3)	-	+	+	+	+	+
Van Esch y cols., 1999 <sup>8</sup>	Paciente 1 ins(8;10)ins(10;8)	FISH	+	-	+	+	+
Roos y cols., 2006 <sup>45</sup>	der(10)t(10;13) (p15.1;q34)	FISH	+	+	-	-	-
Battaglia y cols., 2007 <sup>46</sup>	Paciente 1 der(10)t(10;12) (p15.3;p13.31)	FISH (~1,5 Mb)	+	-	-	-	-
	Paciente 2 der(10)t(10;12) (p15.3;p13.31)	FISH (~1,5 Mb)	+	-	-	-	-
Lindstrand y cols., 2010 <sup>47</sup>	Paciente 4 45,XX,der(10;15)	Array 6,3 Mb	+	-	-	+	-
Hagen y cols., 2011 <sup>48</sup>	der(10)t(10;11) (p15;q22)	Array 3,46 Mb	+	+	NE	-	-
			11/11 (100%)	6/12 (50%)	2/11 (18,18%)	5/12 (41,67%)	5/12 (41,67%)

NE: No especificado. FISH: Hibridación in situ fluorescente.

Tabla 3. Relación de casos con delección 10p asociada a la formación de un anillo [r(10)]

Autor	Reordenamiento Cromosómico	Estudios Moleculares	Retraso mental/psicomotor	Cardiopatía	Sordera	Defecto renal	Hipocalcemia/hipoparatiroidismo
Lansky y cols., 1977 <sup>49</sup>	46,XX,r(10)/45,XX,10-	-	+	+	-	-	-
Fryns y cols., 1978 <sup>50</sup>	r(10) y t(10;19)	-	+	+	-	-	-
Sparkes y cols., 1978 <sup>51</sup>	r10(p15q26)	-	+	+	-	+	-
Simoni y cols., 1979 <sup>52</sup>	r(10)	-	+	-	-	+	-
Tsukino y cols., 1980 <sup>53</sup>	r(10)(p15q26)	-	+	-	-	-	-
Michels y cols., 1981 <sup>54</sup>	46,XY,r(10)(p15.3q26.1)/45,XY,-r(10)/47,XY,r(10),+r(10)[1]	-	+	-	-	+	-
			6/6 (100%)	3/6 (50%)	0/6 (0%)	3/6 (50%)	0/6 (0%)

Tabla 4. Relación de casos con delección 10p debida a un reordenamiento cromosómico complejo (CCR, de sus siglas en inglés)

Autor	Reordenamiento Cromosómico	Estudios Moleculares	Retraso mental/psicomotor	Cardiopatía	Sordera	Defecto renal	Hipocalcemia/hipoparatiroidismo
Prieto y cols., 1978 <sup>55</sup>	CCR 2,4,9,10,12, y 13	-	+	+	-	+	-
Turleau y cols., 1979 <sup>56</sup>	46,XX/46,XX,10p-/47,XX,+r/47,XX,10p	-	+	+	-	-	-
Karmous-Benailly y cols., 2006 <sup>57</sup>	CCR 8,10,11,16 [del(10)(p12.3p14)]	FISH	+	-	+	+	+
Lindstrand y cols., 2010 <sup>47</sup>	t(1;10;5)(q32;p12;q31) [del(10)(p12p15)]	Array 14,5 Mb	+	-	+	-	-
Wu y cols., 2011 <sup>58</sup>	t(8;18)(p21;p11) [del(10)(p12.1p12.31)]	Array 4,7 Mb	+	-	-	-	-
			5/5 (100%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)

Tabla 5. Resumen de los resultados mostrados en las Tablas 1-4

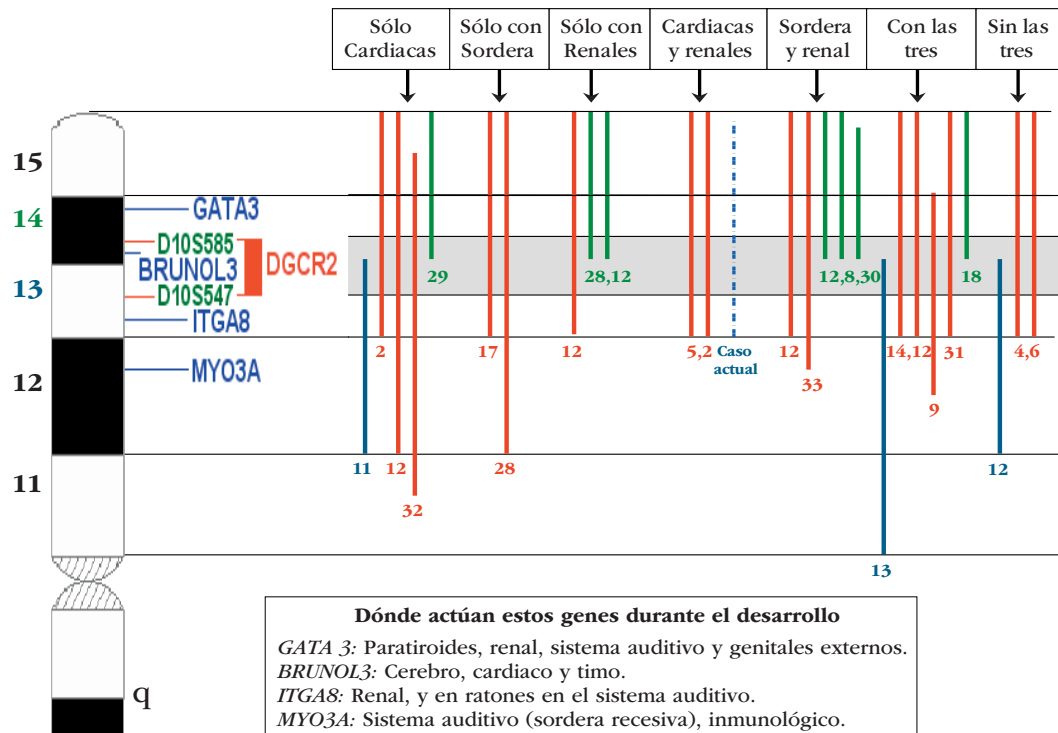
Tipo de deleción 10p	Retraso mental/ psicomotor			Cardiopatías			Sordera			Defectos renales			Hipocalcemia/ hipoparatiroidismo			X <sup>2</sup> <sub>4</sub> P=
	Sí	No	%	Sí	No	%	Sí	No	%	Sí	No	%	Sí	No	%	
Tabla 1, <i>de novo</i> (44 casos)	36	0	100	22	22	50	19	13	59,38	23	20	53,49	25	11	69,44	27,14 0,00002
Tabla 2 Translocación (12 casos)	11	0	100	6	6	50	2	9	18,18	5	7	41,67	5	7	41,67	16,12 0,003
Tabla 3 Anillo (6 casos)	6	0	100	3	3	50	0	6	—	3	3	50	0	6	—	17,50 0,001
Tabla 4 CCR (5 casos)	5	0	100	2	3	40	2	3	40	2	3	40	1	4	20	7,37 0,12
X <sup>2</sup> <sub>3</sub> P=	—			0,19 0,98			10,83 0,01			0,74 0,86			16,02 0,001			—

En la **Tabla 6** se muestra la distribución de cada uno de los 44 pacientes de la literatura con deleción 10p pura *de novo*, según las citobandas afectadas por la deleción (desde la 10p11 hasta la 10p15), y señalando el número y porcentaje de casos con cada uno de los 5 grupos de defectos clínicos. Nuevamente se corrobora que todas estas manifestaciones clínicas se presentan en todas las bandas, y que la presencia de cada uno de esos defectos congénitos no difiere significativamente entre las distintas citobandas. No obstante, es necesario considerar que en la **Tabla 6** se incluyen casos identificados a lo largo de muchos años y, por tanto, sin buena delimitación de los puntos de rotura y de las zonas realmente perdidas en los más antiguos. Por consiguiente, hemos seleccionado los 26 casos cuyas deleciones se identificaron con técnicas de FISH o CGH-array<sup>2,4-6,8,9,10-13,16,17,59-64</sup>, para representar las citobandas que incluyen las deleciones de cada paciente, y estudiar su relación con las dos regiones críticas del DGS2 y el HDR. Para ello, se han estudiado los ocho tipos de pacientes que resultan de las combinaciones de los tres defectos: cardiopatías, sordera, y anomalías renales, y se ha representado todo ello en la **Figura 4** (la combinación de cardiopatía con sordera no está representada debido a que no se han descrito pacientes que presenten exclusivamente esta combinación de defectos).

Tabla 6. Distribución de los 44 casos con deleción *de novo*, con especificación de la citobanda afectada, según la presencia de cada una de las cinco manifestaciones características

Bandas deleción	Número total	Retraso mental/ psicomotor		Cardiopatías		Sordera		Defectos renales		Hipocalcemia/ Hipoparatiroidismo	
		N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
10p11	3	1/1	100	2/3	66,67	1/2	50	1/3	33,33	2/3	66,67
10p12	10	6/6	100	5/10	50	5/8	62,5	3/10	30	5/10	50
10p13	32	25/25	100	18/32	56,3	13/26	50	14/32	43,8	17/24	70,8
10p14	41	34/34	100	19/40	47,5	18/30	60	21/39	53,8	24/32	75
10p15	40	34/34	100	18/39	46,2	17/29	58,6	20/38	52,6	24/31	77,4
X <sup>2</sup> <sub>4</sub> p=	—		1,16 0,88		0,80 0,94		2,64 0,62		5,95 0,20		

Figura 4. Citobandas afectadas en los 26 pacientes de la literatura diagnosticados por FISH o CGH-array (con número de cada referencia). La línea de puntos azul se refiere al paciente descrito en este artículo. Los colores de las barras representan: (roja) las deleciones que incluyen las bandas 10p13 y 10p14, (azul) las deleciones que incluyen 10p13, pero no 10p14, y (verde) las deleciones que incluyen 10p14, pero no 10p13.



En dicha Figura 4 se ha representado el brazo corto del cromosoma 10 con sus cinco citobandas y la localización de los genes que hasta ahora se han relacionado con los síndromes DGS2 y HDR. Junto al esquema del cromosoma 10p, se representan con barras las citobandas que incluye la deleción de cada uno de los 26 pacientes publicados y el presente caso, en la combinación de defectos que presentaba cada uno. La mayoría de las deleciones de los 27 pacientes (26 publicados, más nuestro paciente) incluían las dos citobandas p13 y p14, aunque las combinaciones de defectos y sus ausencias, se presentan independientemente de las regiones críticas y de los genes incluidos en cada una. Así, se observa que no todos los pacientes en los que su deleción incluye el gen *GATA3* tienen afectación renal. Sin embargo, entre los siete pacientes con deleciones que proximalmente sólo afectan a la banda 14 (que incluye el gen *GATA3*), todos menos uno (que tiene cardiopatía) tienen alteraciones renales, y de los tres pacientes cuyas deleciones distalmente sólo perdieron la banda 13 (es decir, que *GATA3* no está delecionado), uno tiene afectación renal.

## DISCUSIÓN

Las citobandas que en trabajos previos se han considerado más relacionadas con los dos síndromes DGS2 y HDR son: en el caso del DGS2, desde la mitad de la banda 10p13 hasta la parte proximal de la banda p14, y el resto de la 10p14 para el HDR. Sin embargo, por los resultados observados en este trabajo, no parece que exista una fuerte correlación entre las distintas bandas, y sus genes, y la aparición de alguno de los defectos congénitos considerados como los más característicos de cada uno de los dos síndromes DGS2 y HDR.

Por otra parte, en la Figura 4 se aprecia que en las citobandas p12 a p14, se localizan 4 genes (*GATA3*, *BRUNOL3*, *ITGA8* y *MYO3A*) que podrían influir en el fenotipo de cada

paciente. De hecho, algunos de estos genes participan en las mismas áreas de desarrollo: el gen *GATA3* (10p14) [OMIM 131320] se relaciona con el desarrollo de la paratiroides, del sistema auditivo, y el renal, que son las alteraciones cardinales del síndrome HDR. El gen *BRUNOL3* (10p14) [OMIM 602538], que está localizado dentro de la región crítica de DGS2, tiene una expresión elevada en los tejidos cardíacos fetales, por lo que puede ser el gen responsable de las cardiopatías que se presentan en los pacientes con el DGS2; pero también se relaciona con el desarrollo del cerebro y timo. El gen *ITGA8* (10p13) [OMIM 604063] tiene un papel fundamental durante la morfogénesis de los riñones<sup>65</sup>, y estudios en ratones demostraron defectos renales graves asociados con mutaciones de este gen. Por último, el gen *MYO3A* (10p12) [OMIM 606808], es el gen causante de una forma de sordera autosómica recesiva (DFNB30) [OMIM 607101]<sup>66</sup>.

Si observamos la **Figura 4**, 23 de los 26 casos (además del nuestro) incluían el gen *GATA3*, y de ellos, 15 tenían defectos renales. Además, de los 19 que incluían el gen *ITGA8*, 10 tenían defectos renales. No obstante, de los 3 pacientes cuya delección afectaba en su parte distal sólo a la banda p13, dos de ellos no tenían defectos renales. Por otra parte, si consideramos los 7 pacientes cuya delección en su parte más proximal sólo afectaba a toda la banda p14 (*GATA3*), uno de ellos no tenía defectos renales.

Por otra parte, de los cuatro genes, el único que se relaciona con las cardiopatías es el *BRUNOL3* y sin embargo, de los 23 pacientes que perdieron este gen, sólo 11 presentaron cardiopatía. Es más, si consideramos los 7 que proximalmente sólo perdieron toda la banda p14, sólo dos presentaron cardiopatía.

## COMENTARIOS Y CONCLUSIÓN

Los resultados de este trabajo documentan que no existe una correlación directa entre los genes perdidos en la delección 10p y las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes. Además, la gran mayoría de las delecciones 10p de los trabajos de la literatura se diagnosticaron con técnicas de citogenética que no permiten determinar los puntos de rotura exactos, lo que dificulta la correlación genotipo-fenotipo. No obstante, incluso analizando los que tienen bien determinados los puntos de rotura, tampoco se identifica una clara correlación. Por otra parte, varios de estos genes involucrados en las diferentes delecciones, comparten su participación en las mismas áreas de desarrollo, con la única excepción del gen *BRUNOL3* que es el único que interviene en el desarrollo cardíaco, y también hay pacientes con esa delección que no presentan cardiopatía. Todo ello apunta a mecanismos moleculares más complejos.

En conclusión, consideramos que la variabilidad clínica que presentan las delecciones 10p, no puede considerarse como consecuencia únicamente de la pérdida de ciertos genes conocidos, sino que quizá esos genes podrían tener efectos de interacción y redundancia, como parte causal de la variabilidad clínica, junto con la posibilidad de que también intervengan otros factores genéticos.

## REFERENCIAS

1. **Elliott D**, Thomas GH, Condrón CJ, Khuri N, Richardson F. C-group chromosome abnormality (? 10p-). *Am J Dis Child*. 1970;119:72-73.
2. **Daw SC**, Taylor C, Kraman M, Call K, Mao J, Schuffenhauer S y cols. A common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Nat Genet*. 1996;13:458-460.
3. **Herve J**, Warnet JF, Jeanneau-Bellego E, Portnoi MF, Taillemite JL, Herve F. Monosomie partielle du bras court d'un chromosome 10, associee a une syndrome de Rieger et a un deficit immunitaire partiel, type Di George. *Ann Pediatr*. 1984;31:77-80.
4. **Koenig R**, Kessel E, Schoenberger W. Partial monosomy 10p syndrome. *Ann Genet*. 1985;28:173-176.

5. **Greenberg F**, Valdes C, Rosenblatt HM, Kirkland JL, Ledbetter DH. Hypoparathyroidism and T cell immune defect in a patient with 10p deletion syndrome. *J Pediatr*. 1986;109:489-492.
6. **Monaco G**, Pignata C, Rossi E, Mascellaro O, Coccozza S, Ciccimarra F. DiGeorge anomaly associated with 10p deletion. *Am J Med Genet*. 1991;39:215-216.
7. **Lai MMR**, Scriven PN, Ball C, Berry AC. Simultaneous partial monosomy 10p and trisomy 5q in a case of hypoparathyroidism. *J Med Genet*. 1992;29:586-588.
8. **Van Esch H**, Groenen P, Daw S, Poffyn A, Holvoet M, Scambler P y cols. Partial DiGeorge syndrome in two patients with a 10p rearrangement. *Clin Genet*. 1999;55:269-276.
9. **Berend SA**, Spikes AS, Kashork CD, Wu JM, Daw SC, Scambler PJ y cols. Dual-probe fluorescence in situ hybridization assay for detecting deletions associated with VCFS/DiGeorge syndrome I and DiGeorge syndrome II loci. *Am J Med Genet*. 2000;91:313-317.
10. **Lipson A**, Fagan K, Colley A, Colley P, Sholler G, Isaacs D, Oates RK. Velo-cardio-facial and partial DiGeorge phenotype in a child with interstitial deletion at 10p13-implications for cytogenetics and molecular biology. *Am J Med Genet*. 1996;65:304-308.
11. **Schuffenhauer S**, Lichtner P, Peykar-Derakhshandeh P, Murken J, Haas OA, Back E y cols. Deletion mapping on chromosome 10p and definition of a critical region for the second DiGeorge syndrome locus (DGS2). *Eur J Hum Genet*. 1998;6:213-225.
12. **Obregon MG**, Mingarelli R, Giannotti A, di Comite A, Spedicato FS, Dallapiccola B. Partial deletion 10p syndrome. Report of two patients. *Ann Genet*. 1992;35:101-104.
13. **Shapira M**, Borochowitz Z, Bar-El H, Dar H, Etzioni A, Lorber A. Deletion of the short arm of chromosome 10 (10p13): Report of a patient and review. *Am J Med Genet*. 1994;52:34-38.
14. **Barakat AY**, D'Albora JB, Martin MM, Jose PA. Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism. *J Pediatr*. 1977;91(1):61-64.
15. **Hasegawa T**, Hasegawa Y, Aso T, Koto S, Nagai T, Tsuchiya Y y cols. HDR syndrome (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) associated with del(10)(p13). *Am J Med Genet*. 1997;73:416-418.
16. **Dasouki M**, Jurecic V, Phillips JA III, Whitlock JA, Baldini A. DiGeorge anomaly and chromosome 10p deletions: One or two loci? *Am J Med Genet*. 1997;73:72-75.
17. **Lichtner P**, Konig R, Hasegawa T, Van Esch H, Meitinger T, Schuffenhauer S. An HDR (hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia) syndrome locus maps distal to the DiGeorge syndrome region on 10p13/14. *J Med Genet*. 2000;37:33-37.
18. **Van Esch H**, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlinden G y cols. GATA3 haploinsufficiency causes human HDR syndrome. *Nature*. 2000;406:419-422.
19. **Bilous RW**, Murty G, Parkinson D, Thakker R, Coulthard M, Burn J y cols. Autosomal dominant familial hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia. *N Engl J Med*. 1992;327:1069-1074.
20. **Yamashita M**, Ukai-Tadenuma M, Miyamoto T, Sugaya K, Hosokawa H, Hasegawa A y cols. Essential role of GATA3 for the maintenance of type 2 helper T (Th2) cytokine production and chromatin remodeling at the Th2 cytokine gene loci. *J Biol Chem*. 2004;279(26):26983-26990.
21. **Muroya K**, Hasegawa T, Ito Y, Nagai T, Isotani H, Iwata Y y cols. GATA3 abnormalities and the phenotypic spectrum of HDR syndrome. *J Med Genet*. 2001;38:374-380.
22. **Nesbit MA**, Bowl MR, Harding B, Ali A, Ayala A, Crowe C y cols. Characterization of GATA3 mutations in the hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome. *J Biol Chem*. 2004;279:22624-22634.
23. **Hernández AM**, Villamar M, Rosello L, Moreno-Pelayo MA, Moreno F, del Castillo I. Novel mutation in the gene encoding the GATA3 transcription factor in a Spanish familial case of hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome with female genital tract malformations. *Am J Med Genet*. 2007;143A:757-762.
24. **Ali A**, Christie PT, Grigorieva IV, Harding B, Van Esch H, Ahmed SF y cols. Functional characterization of GATA3 mutations causing the hypoparathyroidism-deafness-renal (HDR) dysplasia syndrome: insight into mechanisms of DNA binding by the GATA3 transcription factor. *Hum Molec Genet*. 2007;16:265-275.
25. **Moldovan D**, Carvalho R, Jorge Z, Medeira A. A new case of HDR syndrome with severe female genital tract malformation: comment on 'Novel mutation in the gene encoding the GATA3 transcription factor in a Spanish familial case of hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome with female genital tract malformations' by Hernandez y cols. (Letter) *Am J Med Genet*. 2011;155A:2329-2330.
26. **Ferraris S**, del Monaco AG, Garelli E, Carando A, De Vito B, Pappi P y cols. HDR syndrome: a novel 'de novo' mutation in GATA3 gene. *Am J Med Genet*. 2009;149A:770-775.

27. **Shokeir** MH, Ray M, Hamerton JL, Bauder F, O'Brien H. Deletion of the short arm of chromosome No. 10. *J Med Genet.* 1975;12(1):99-103.
28. **Francke** U, Mahan GM, Dixon BK, Jones OW. 10p-: a new autosomal deletion syndrome? *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11(5):207-212.
29. **Berger** R, Larroche JC, Toubas PL. Deletion of the short arm of chromosome No. 10. *Acta Paediatr Scand.* 1977;66(5):659-662.
30. **Jackson** L, Rosenblum H, Barr M. Deletion 10p syndrome: Comparison of findings in 3 cases. New York: Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation-March of Dimes. BDOAS. 1978;14:416-420.
31. **Fryns** JP, De Muelenaere A, Van den Berghe H. Distal 10p deletion syndrome. *Ann Genet.* 1981;24(3):189-190.
32. **Klep-de Pater** JM, Bijlsma JB, Alkema FM. Partial monosomy 10p syndrome. *Eur J Pediatr.* 1981;137(2):243-246.
33. **Bourrouillou** G, Colombies P, Gallegos D, Manelfe C, Rochiccioli P. Partial monosomy 10p in a case investigated with tomodensitometry (author's transl). *Ann Genet.* 1981;24(1):61-64.
34. **Juberg** RC, Stallard R, Straughen WJ, Avotri KJ, Washington JW. Clinicopathological conference: a newborn monozygotic twin with abnormal facial appearance and respiratory insufficiency. *Am J Med Genet.* 1981;10(2):193-200.
35. **Suciu** S, Nanulescu M. A case of 10p- syndrome. *Ann Genet.* 1983;26(2):109-111.
36. **Gencik** A, Brönniman U, Tobler R, Auf der Maur P. Partial monosomy of chromosome 10 short arms. *J Med Genet.* 1983;20(2):107-111.
37. **Elstner** CL, Carey JC, Livingston G, Moeschler J, Lubinsky M. Further delineation of the 10p deletion syndrome. *Pediatrics.* 1984;73(5):670-675.
38. **Hsu** HL, Hsiao PH, Hou JW, Tsai WY, Wang TR. Partial DiGeorge anomaly associated with 10p deletion. *J Formos Med Assoc.* 1997;96(12):996-999.
39. **Sunada** F, Rash FC, Tam DA. MRI findings in a patient with partial monosomy 10p. *J Med Genet.* 1998;35(2):159-161.
40. **Fujimoto** S, Yokochi K, Morikawa H, Nakano M, Shibata H, Togari H, Wada Y. Recurrent cerebral infarctions and del(10)(p14p15.1) *de novo* in HDR (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) syndrome. *Am J Med Genet.* 1999;29;86(5):427-429.
41. **Bridgman** G, Butler LJ. A child trisomic for the distal part of chromosome 14q. *Arch Dis Child.* 1980;55(6):474-477.
42. **Slinde** S, Hansteen IL. Two chromosomal syndromes in the same family: monosomy and trisomy for part of the short arm of chromosome 10. *Eur J Pediatr.* 1982;139(2):153-157.
43. **Sánchez-Corona** J, García-Cruz D, Rivera H, Vaca G, Hernández A, Rolon A, Cantu JM. Simultaneous partial trisomy 4p and monosomy 10p resulting from a paternal balanced translocation. *Ann Genet.* 1983;26:41-43.
44. **Hon** E, Chapman C, Gunn TR. Family with partial monosomy 10p and trisomy 10p. *Am J Med Genet.* 1995; 27;56(2):136-140. Review.
45. **Roos** A, Rudnik-Schöneborn S, Eggermann K, Eggermann T, Senderek J, Schwanitz G, Zerres K, Schüler HM. Submicroscopic unbalanced translocation resulting in del10p/dup13q detected by subtelomere FISH. *Eur J Med Genet.* 2006;49(6):505-510.
46. **Battaglia** A, Novelli A, Ceccarini C, Bernardini L, Carey JC. Subtelomeric analysis detects a familial 10p;12p rearrangement in two relatives with a distinct syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;15;143(2):184-188.
47. **Lindstrand** A, Malmgren H, Verri A, Benetti E, Eriksson M, Nordgren A, Anderlid BM, Golovleva I, Schoumans J, Blennow E. Molecular and clinical characterization of patients with overlapping 10p deletions. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(5):1233-1243.
48. **Hagen** A, Bigl A, Wand D, Klopocki E, Heller R, Siekmeyer M, Siekmeyer W, Kiess W, Merkenschlager A. Combined partial trisomy 11q and partial monosomy 10p in a 19-year-old female patient: phenotypic and genotypic findings. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(12):3075-3081.
49. **Lansky** S, Daniel W, Fleiszar K. Physical retardation is associated with ring chromosome mosaicism: 46, XX,r(10)/45, XX,10 minus. *J Med Genet.* 1977;14(1):61-63.
50. **Fryns** JP, De Boeck K, Jaeken J, van den Berghe H. Malformative syndrome associated with a ring 10 chromosome and a translocated 10q/19 chromosome. *Hum Genet.* 1978;31;43(2):239-244.
51. **Sparkes** RS, Ling SM, Muller H. Ring 10 chromosome: 46,XX,r10(p15q26). *Hum Genet.* 1978; 19;43(3):341-345.

52. **Simoni G**, Rossella F, Dalprà L, Visconti G, Piria-Schwarz C. Ring chromosome 10 associated with multiple congenital malformations. *Hum Genet.* 1979;1;51(2):117-121.
53. **Tsukino R**, Tsuda N, Dezawa T, Ishii T, Koike M. Ring chromosome 10:46,XX,r(10)(p15 leads to q26). *J Med Genet.* 1980;17(2):148-150.
54. **Michels VV**, Driscoll DJ, Ledbetter DH, Riccardi VM. Phenotype associated with ring 10 chromosome: report of patient and review of literature. *Am J Med Genet.* 1981;9(3):231-237. Review.
55. **Prieto F**, Badia L, Moreno JA, Barbero P, Asensi F. 10p- syndrome associated with multiple chromosomal abnormalities. *Hum Genet.* 1978;18;45(2):229-235.
56. **Turleau C**, Rethoré MO, Junien C, Lejeune J, de Grouchy J. 46,XX/46,XX,del(10)(p13)/47,XX,+r/47,XX,del(10)(p13), + r mosaicism and partial trisomy 10p phenotype (author's transl). *Ann Genet.* 1979;22(3):178-181.
57. **Karmous-Benailly H**, Giuliano F, Massol C, Bloch C, De Ricaud D, Lambert JC, Perelman S. Unbalanced inherited complex chromosome rearrangement involving chromosome 8, 10, 11 and 16 in a patient with congenital malformations and delayed development. *Eur J Med Genet.* 2006;49(5):431-438.
58. **Wu L**, Liao X, Wang H, Zhou Z, Lv W, Liang D. A patient with apparently reciprocal translocation and cryptic 10p deletion. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(7):1753-1755.
59. **Gottlieb S**, Driscoll DA, Punnett HH, Sellinger B, Emanuel BS, Budarf ML. Characterization of 10p deletions suggests two non-overlapping regions contribute to the DiGeorge syndrome phenotype. *Am J Hum Genet.* 1998;62(2):495-498.
60. **Skrypyk C**, Goecke TO, Majewski F, Bartsch O. Molecular cytogenetic characterization of a 10p14 deletion that includes the DGS2 region in a patient with multiple anomalies. *Am J Med Genet.* 2002;113(2):207-212.
61. **Verri A**, Maraschio P, Devriendt K, Uggetti C, Spadoni E, Haeusler E, Federico A. Chromosome 10p deletion in a patient with hypoparathyroidism, severe mental retardation, autism and basal ganglia calcifications. *Ann Genet.* 2004;47(3):281-287.
62. **Yatsenko SA**, Yatsenko AN, Szigeti K, Craigen WJ, Stankiewicz P, Cheung SW, Lupski JR. Interstitial deletion of 10p and atrial septal defect in DiGeorge 2 syndrome. *Clin Genet.* 2004;66(2):128-136.
63. **Ibáñez Micó S**, Solaz Barrios S, Aleu Pérez-Gramunt M, García Vicent C. Monosomía parcial 10p *de novo*. *An Pediatr.* 2006;65(6):626-642.
64. **Benetti E**, Murer L, Bordugo A, Andreetta B, Artifoni L. 10p12.1 deletion: HDR phenotype without DGS2 features. *Exp Mol Pathol.* 2009;86(1):74-76.
65. **Muller U**, Wang D, Denda S, Meneses JJ, Pederson RA, Reichardt LF. Integrin alpha-8/beta-1 is critically important for epithelial-mesenchymal interactions during kidney morphogenesis. *Cell.* 1997;88:603-613.
66. **Walsh VL**, Raviv D, Dror AA, Shahin H, Walsh T, Kanaan MN y cols. A mouse model for human hearing loss DFNB30 due to loss of function of myosin IIIA. *Mammalian Genome.* 2011;22:170-177.



### **III. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**



## Informe de vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España sobre los datos registrados por el ECEMC en el período 1980-2011

### E. Bermejo-Sánchez

*Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.*

*ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.*

*CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.*

### L. Cuevas

*ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.*

*CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.*

### Grupo Periférico del ECEMC

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

### M.L. Martínez-Frías

*ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.*

*CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.*

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

Corresponsal: [eva.bermejo@isciii.es](mailto:eva.bermejo@isciii.es)

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 73-110 (2012)

## Summary

### Title: Report of congenital anomalies surveillance in Spain, on the data registered by ECEMC during the period 1980-2011

Congenital anomalies are a leading cause of perinatal mortality (according to EUROCAT's data, it reaches a prevalence of 9.4 per 10,000 births). Moreover, the most recent Global Burden of Disease Project estimated that congenital anomalies in 2010 accounted for 732,000 Disability Adjusted Life Years Lost (DALYs) in Western Europe, 274,000 in Central Europe and 898,000 in Eastern Europe. Thus, like other Rare Diseases, congenital anomalies are individually rare but collectively a significant public health issue.

This report performed by ECEMC (the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) is the annual update of the congenital anomalies surveillance report, after having analysed data gathered by this research programme between 1980 and 2011, although ECEMC was created in 1976. It is hospital-based and has a case-control design. The report is based on data from 2,735,086 births surveyed, among which a total of 40,329 presented with congenital anomalies detected during the first 3 days of life. Present coverage of the program is 17.95% of total births in Spain. The time distribution, geographical distribution and spacial-temporal distribution of the frequency of congenital anomalies in Spain were studied. The global frequency of infants with congenital defects has significantly decreased along the time, from the basal frequency registered in 1980-1985 (2.22%) to 1.03% in 2011 (Tables 1 and 3), mainly as a consequence of the impact of terminations of pregnancy after the detection of foetal anomalies (ETOPFA), which has been legal in Spain since the end of 1985. This tendency has also been statistically significant in 14 out of 17 Autonomous Regions and in many participating hospitals (Table 3). Only in *Extremadura* (see Fig. 1) a significant increase was detected, although the frequency registered in 2011 was not significantly different from ECEMC's global frequency in the same year. After applying the protocol specifically designed at ECEMC for the study of clusters of birth defects, it was concluded that this increase was probably due to both methodological issues

during the first years (with some under-registration of birth defects) and the high quality scrutiny and reporting of newborn infants with congenital anomalies, especially in the province of Cáceres). After correcting the frequency in the different hospitals and Autonomous regions by including ETOFPA cases and referrals to tertiary care hospitals, little changes were observed, mainly due to the difficulties to report ETOFPA cases.

The time distribution of the frequency of 33 selected birth defects (Table 4) revealed a statistically significant decrease for most of them, although significant increases were also detected for *heart/great vessels defects* and *unilateral renal agenesis*, that were interpreted as a result of the availability of better diagnostic procedures. Also, for the annual distribution of 16 selected birth defects (Graphs-1), significant decreases were observed for all global frequencies except for *anotia/microtia* and *gastroschisis*.

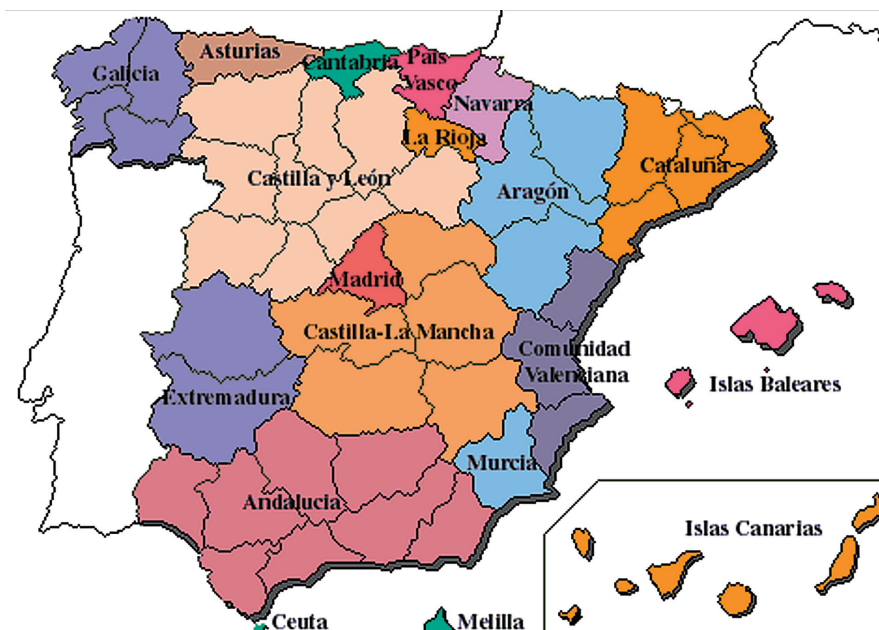
Regarding the temporal-spatial analyses of the frequency of 18 selected defects (Tables 5-10), the global decreases were also evident in many Autonomous Regions. Only an increase was detected for *anencephaly* in *Aragón*, where no clue on a local cause for the increase was observed, and where only one case was registered in 2011. Geographical heterogeneity could be detected in 2011 for several defects and was attributable to the birth of a higher than expected number of cases of *anencephaly* in *Aragón*, of *cleft lip* in *Galicia*, *oesophageal atresia/stenosis* in the *Canary Islands*, and *hypospadias* in *Cantabria*. All these clusters were analysed and again no local cause was identified and it was concluded that possibly they are stochastic events, although they will be maintained under close scrutiny until the next surveillance report.

Since immigration in Spain has been very remarkable in the last years, the ethnic origin of cases and foreign extraction of their parents were analysed. A statistically significant increase along the time in the percentage of foreign parents was detected (Graph 4), and this was more marked among cases than among controls. Also an increase in all ethnic groups except the oriental one was observed (Graph 5). A higher risk for congenital anomalies was observed for all the groups except the Indian group, with respect to the native white group (Graph 6).

Some final comments are included regarding the importance of congenital anomalies registries as infrastructure for the research on their causes and prevention, as well as on the exceptional characteristics of ECEMC's registry and network (including its international activities for birth defects surveillance), and the need for more campaigns for their primary prevention and more research on their causes. In this sense, a reference is made on Kirby and Browne's<sup>26</sup> consideration of birth defects surveillance as "*an essential public health function for primary prevention and health promotion*".

**Palabras clave/Key words:** Defectos congénitos, anomalías congénitas, vigilancia epidemiológica, ECEMC, España / Congenital defects, congenital anomalies, epidemiological surveillance, ECEMC, Spain.

Figure 1. Map of Spain and its Autonomous Regions



## INTRODUCCIÓN

Dentro de la actividad de base del grupo de investigación del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas), y en concreto de su sección de Epidemiología de los defectos congénitos, entre otras labores, se lleva a cabo la vigilancia epidemiológica de estas patologías en España, mediante el análisis de los datos registrados por el programa del ECEMC. Como resultado de la prestación de este servicio científico-técnico, anualmente se emite un **Informe de Vigilancia Epidemiológica**, que se publica en el “Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología”. Dicho informe y Boletín (que desde 2011 forma parte del Programa Editorial del Instituto de Salud Carlos III-ISCIII), se ponen a disposición de técnicos y público en general, de forma gratuita, a través del portal de publicaciones del Instituto de Salud Carlos III (<http://revistas.isciii.es/revistas.jsp?id=ECEMC>), con el fin de garantizar el acceso a los mismos, facilitar su difusión, y posibilitar así un máximo aprovechamiento de los recursos.

La publicación anual de este informe permite disponer de información actualizada de gran relevancia, puesto que provee gran cantidad de datos útiles para acciones y estudios en el área de salud pública en relación con este grupo de patologías que tanto impacto tienen sobre la misma, y ello a pesar de su baja frecuencia relativa individual (motivo por el cual la mayoría son consideradas *enfermedades raras*). Precisamente, los defectos congénitos comparten con otras enfermedades raras esa característica, que individualmente son poco frecuentes, pero globalmente constituyen un problema de salud pública. Su impacto sobre la salud pública se debe a dos razones: por una parte, la gran morbilidad y/o mortalidad que conllevan muchos de los defectos congénitos, y por otra, a que están presentes desde el momento del nacimiento, condicionando así la vida de las personas afectadas y sus familias. De hecho, el informe más reciente del *Global Burden of Disease Project*<sup>1</sup>, indica que en 2010 las anomalías congénitas fueron responsables de la pérdida de 732.000 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD, o DALYs según su nomenclatura en lengua inglesa) en Europa occidental, 274.000 en Europa central, y 898.000 en Europa del Este.

Asimismo, las anomalías congénitas son una de las principales causas de mortalidad perinatal, habiendo estimado el EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*), organismo internacional en el que participa el ECEMC desde 1980, que la prevalencia de muertes fetales en el grupo de casos con defectos congénitos asciende a 4,7 por 10.000 nacimientos. Esta cifra es igual a la registrada para las muertes en la primera semana de vida, lo que significa que la prevalencia total de mortalidad perinatal se sitúa en 9,4 por cada 10.000 nacimientos<sup>2</sup>.

Por otra parte, también según datos del EUROCAT<sup>2</sup>, en 2010, la cifra de interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) registradas tras el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas asciende a 46,16 de cada 10.000 nacimientos.

Todas estas cifras contribuyen de forma elocuente a establecer de forma numérica la dimensión del problema sanitario y social que representan los defectos congénitos. Esa dimensión tan considerable, que se deduce de las cifras, obliga a vigilar la evolución de las frecuencias de los defectos congénitos a lo largo del tiempo y su distribución geográfica, así como continuar y profundizar en la investigación de sus causas para tratar de diseñar las medidas preventivas más adecuadas, y favorecer de este modo el nacimiento de niños sin anomalías. Esa es, precisamente, la labor que el ECEMC viene desarrollando desde su creación en 1976, constituyéndose como una plataforma de características únicas en nuestro país.

Se resumen a continuación la metodología y principales resultados de la vigilancia anual de las frecuencias de los defectos congénitos hasta el año 2011.

## MATERIAL ANALIZADO

Este Informe de Vigilancia Epidemiológica se basa en los datos registrados por el ECCEMC desde enero de 1980 hasta diciembre de 2011. Por tanto, constituye una actualización del informe emitido el pasado año<sup>3</sup>, tras haber agregado a la base de datos del ECCEMC la información correspondiente al año 2011.

El ECCEMC es un programa de investigación sobre los defectos congénitos (DC), que fue creado en 1976, como un sistema permanente de registro de casos (recién nacidos con DC) y controles (recién nacidos sin DC, que sirven como grupo de comparación), con base hospitalaria. En el Cuadro 1, que incluye la ficha técnica del Registro del ECCEMC, se resumen sus principales características. Por otra parte, la metodología común que han de asumir y cumplir todos los médicos participantes en el ECCEMC, está recogida en el “Manual Operacional del ECCEMC”<sup>4</sup>, que constituye el marco normativo y metodológico común para todos ellos. Precisamente esa uniformidad metodológica es la que hace comparables todos los datos recogidos en el ECCEMC, independientemente del área de la que procedan. Para mayor detalle sobre los principales aspectos normativos del programa, éstos se pueden consultar en el Boletín del ECCEMC que se publicó en el año 2005, que se encuentra accesible a través de internet<sup>5</sup>.

El carácter fundamental que define al ECCEMC, aparte de su funcionamiento “colaborativo” (que está incluido en su denominación), es que **se trata de una Red**, con varios descriptores:

- *Clínica*: Desde 1976, el ECCEMC se constituyó como una *red clínica*, en la que todos los médicos participantes en los distintos hospitales componen el *Grupo Periférico* del ECCEMC, que interactúa de forma reglada con el denominado *Grupo Coordinador* del ECCEMC, y ambos funcionan de modo integrado. La Red Clínica del ECCEMC (o Grupo Periférico) está formada actualmente por 426 médicos de toda España (principalmente neonatólogos y pediatras, aunque también algunos obstetras y anatomopatólogos), que figuran en la **Sección VIII** de este Boletín. Todos ellos se encargan de la exploración de todos los recién nacidos en los hospitales participantes, de la detección de los Casos, la selección de los Controles, y la recogida de los datos. El *Grupo Coordinador*, también con un fuerte componente clínico, desarrolla su actividad en el Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) del Instituto de Salud Carlos III, y es responsable de procesar los datos recibidos, garantizar la protección de los mismos, asegurar la calidad mínima exigida, realizar el análisis clínico-dismorfológico de cada caso con una sistemática común a todos los pacientes, para determinar la etiología y patogenia, y analizar los datos agregados en pro de un mayor conocimiento sobre estas patologías que favorezca su prevención. En junio de 2012 tuvo lugar el reconocimiento formal como Red Clínica del ECCEMC.
- *Temática*: Centrada en la investigación sobre los defectos congénitos, sus causas y su prevención.
- *Multicéntrica*: Porque cuenta con la participación de hospitales de toda España. En la **Sección IX** de este Boletín se incluye la relación detallada de todos los hospitales que participan o han participado en el ECCEMC.
- *Multidisciplinar*: Aparte de los médicos del Grupo Periférico, que, como se ha indicado, tienen diversas especialidades, el Grupo Coordinador lo forma un equipo de médicos, biólogos, genetistas, y especialistas en Bioestadística. Este enfoque multidisciplinar hace posible el estudio de los aspectos clínicos, etiológicos, patogénicos, dismorfológicos, citogenéticos, moleculares, teratológicos y epidemiológicos (descriptivos y analíticos) de los DC.

Desde 1976 hasta 2011, que es el último año incluido en este informe, el ECCEMC ha controlado 2.879.065 nacimientos, en un total de 157 hospitales ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra. En ese total de

nacimientos, se detectaron DC en 42.686 recién nacidos, que fueron registrados como Casos, y se registró un número similar de Controles sanos (como grupo de comparación para la investigación etiológica).

**Cuadro 1. Ficha técnica del Registro del ECEMC**

<b>Diseño</b>	Caso-control.
<b>Base</b>	Hospitalaria.
<b>Sujetos de estudio</b>	Recién nacidos vivos, recién nacidos muertos, y casos procedentes de interrupciones del embarazo por DC.
<b>Ámbito</b>	Todas las Comunidades Autónomas de España (el Principado de Andorra colaboró en los años 1994-1999 y 2002-2003).
<b>Unidad temporal del registro</b>	Mes.
<b>Unidad espacial del registro</b>	Área geográfica cubierta por cada hospital con maternidad.
<b>Período de funcionamiento</b>	Desde Abril de 1976 hasta la actualidad.
<b>Revisado y Aprobado por Comité de Ética</b>	Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III.
<b>Hospitales participantes</b>	Total: 157. Se detallan en la Sección IX de este Boletín.
<b>Médicos participantes</b>	Total: 426. Figuran en la Sección VIII de este Boletín y constituyen el Grupo Periférico, o Red Clínica, del ECEMC.
<b>Definición de Caso</b>	Todo recién nacido o feto registrado en cualquiera de los hospitales participantes, que presente algún defecto mayor o menor detectable hasta el tercer día tras el nacimiento mediante cualquiera de los métodos habituales de exploración fetal y neonatal. Por cada Caso recién nacido vivo se selecciona un Control.
<b>Definición de Control</b>	Siguiente recién nacido vivo del mismo sexo que el Caso, que nace en el mismo hospital, siempre que no presente DC. Se registra un Control por cada Caso nacido vivo.
<b>Período de detección</b>	Hasta el tercer día de vida.
<b>Consentimiento informado y Hoja de Información</b>	Sí
<b>Seguimiento</b>	En casos seleccionados.
<b>Datos que se recogen</b>	312 datos por cada caso o control incluido en el registro. 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, 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, seguimiento obstétrico y otros datos relativos al embarazo.
<b>Criterio para realización del Estudio citogenético de alta resolución (850 bandas)</b>	Debe realizarse a todo recién nacido con al menos un defecto congénito mayor o dos defectos menores.

## 1. Población estudiada para la elaboración de este Informe de Vigilancia Epidemiológica

En el ECEMC, inicialmente, se recogían únicamente datos sobre los recién nacidos vivos (RNV). Sin embargo, desde 1980 se vienen registrando también los recién nacidos muertos (RNM), por lo que a partir de dicho año se dispone de información sobre el total de nacimientos (RNV+RNM). Por este motivo, los informes de vigilancia epidemiológica se elaboran en el ECEMC considerando los datos registrados a partir de 1980 (inclusive). Posteriormente, se empezaron a registrar también los casos de interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) realizadas tras la detección de alteraciones fetales, en los hospitales que pueden proporcionar información sobre las mismas.

Este Informe se ha elaborado con los datos registrados por el ECEMC desde **Enero de 1980 hasta Diciembre de 2011**, tras haber procesado en 2012 los datos del año anterior.

Tabla 1. Población estudiada en los diferentes periodos de tiempo

	RN con Defectos Congénitos		Total RN
	N.º	%	
<b>Recién nacidos vivos</b>			
Periodo: Abril 1976-diciembre 1979	2.357	1,64	143.979
Periodo: 1980-1985	8.280	2,18	379.123
Periodo: 1986-2010	30.451	1,35	2.254.309
Periodo: 2011	887	1,03	86.511
TOTAL	41.975	1,47	2.863.922
<b>Recién nacidos muertos</b>			
Periodo: 1980-1985	208	6,37	3.267
Periodo: 1986-2010	495	4,27	11.587
Periodo: 2011	8	2,77	289
TOTAL	711	4,70	15.143
<b>Recién nacidos vivos+muertos</b>			
Periodo: 1980-1985	8.488	2,22	382.390
Periodo: 1986-2010	30.946	1,37	2.265.896
Periodo: 2011	895	1,03	86.800
TOTAL	40.329	1,47	2.735.086

La **Tabla 1** resume la población estudiada en diferentes períodos de tiempo. En primer lugar, se observan los datos sobre RNV controlados desde 1976, a continuación los RNM (desde 1980), y finalmente el total de recién nacidos (RNV+RNM, desde 1980). En todos los períodos considerados y grupos de nacimientos establecidos figuran el número de casos con DC, el porcentaje que dicha cifra representa con respecto al total de nacimientos al que corresponden los casos, y el total de recién nacidos controlados por el ECEMC en cada período y dependiendo del tipo de nacimiento. Los períodos comunes considerados tanto para los RNV como para los RNM y RNV+RNM han sido:

- 1980-1985: Este período comienza al iniciarse en el ECEMC el registro de los datos sobre RNM (además de los RNV). Finaliza en 1985, que es el año en que 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 tres supuestos, siendo uno de ellos la existencia de DC en el feto. Es decir, que la frecuencia de DC en ese período no estaba modificada por las interrupciones del embarazo, y por ello se

considera como el *período base* o *período de referencia*. La frecuencia registrada durante el mismo, es la *frecuencia basal* de los DC en España.

- 1986-2010: Es el período posterior a la aprobación de la referida ley de interrupción del embarazo, y por tanto la frecuencia registrada durante el mismo para los distintos DC (especialmente los detectables prenatalmente) puede estar influida, en mayor o menor grado, por la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que se detectaron alteraciones en el feto.
- Año 2011: Es el último año estudiado, y por tanto ofrece los datos más actuales sobre la frecuencia de DC en España.

Además de los períodos comunes anteriores, para los RNV se ha incluido en la **Tabla 1** la información correspondiente al período comprendido entre abril de 1976 y diciembre de 1979, durante el cual sólo se registraron en el ECEMC datos sobre nacidos vivos.

Como se puede apreciar en las cuatro líneas inferiores de la **Tabla 1**, este informe se basa en el análisis de los datos correspondientes a un total de 2.735.086 RN (RNV+RNM), entre los que durante los tres primeros días de vida se identificaron 40.329 con defectos congénitos, lo que supone una frecuencia de RN con DC del 1,47%. Al desglosar esos totales por períodos, se aprecia que la frecuencia no se ha mantenido constante en el tiempo, sino que ha descendido progresivamente, hecho que se analizará y discutirá en detalle más adelante.

## 2. Cobertura del registro del ECEMC

Para estimar la *cobertura del registro del ECEMC* en cada área considerada (Comunidad o Ciudad Autónoma, y el total de España), se ha calculado el porcentaje que supone el total de nacimientos controlados por el ECEMC en el área correspondiente, con respecto al total de nacimientos contabilizados por el INE (Instituto Nacional de Estadística) en esa misma área. Para ello, se han tenido en cuenta los datos definitivos más recientes publicados por el INE en el momento de elaborar este Informe<sup>6</sup>, que corresponden al año 2010. En la **Tabla 2** se incluye tanto la cobertura global del registro del ECEMC como la cobertura en cada Comunidad Autónoma en 2010. La cobertura global del ECEMC fue del 17,95%, puesto que del total de 485.252 nacimientos en España en dicho año, el ECEMC controló 87.086. En cuanto a las distintas circunscripciones autonómicas, hay 3 (la Comunidad Foral de Navarra y las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla) de las que durante el año 2010 ningún hospital participó en el ECEMC. En cuanto al resto, la cobertura osciló entre el máximo del 56,04% en Castilla-La Mancha y el mínimo del 7,75% en la Comunidad de Madrid. Sólo en Madrid y Cantabria la cobertura fue inferior al 10% de los nacimientos. Además de la elevada cobertura registrada en Castilla-La Mancha, destacan también las observadas en Castilla y León (41,09%) y Extremadura (38,02%).

Tabla 2. Cobertura del registro de nacimientos del ECEMC  
(Según datos del INE para 2010<sup>4</sup>, en relación con el lugar de residencia de la madre)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	NACIMIENTOS EN EL ECEMC AÑO 2010	NACIMIENTOS EN ESPAÑA AÑO 2010	COBERTURA ECEMC EN 2010 (%)
Andalucía	11.590	92.201	12,57
Aragón	1.875	12.940	14,49
Principado de Asturias	1.811	7.763	23,33
Islas Baleares (a)	3.783	11.967	31,61 (a)
Canarias (b)	3.219	18.305	17,58 (b)
Cantabria	554	5.575	9,94
Castilla-La Mancha	12.327	21.998	56,04
Castilla y León	8.417	20.486	41,09
Cataluña	10.179	84.368	12,07
Comunidad Valenciana	11.363	51.684	21,99
Extremadura	3.851	10.128	38,02
Galicia	2.242	22.047	10,17
La Rioja	682	3.374	20,21
Comunidad de Madrid	5.725	73.878	7,75
Región de Murcia	5.408	18.039	29,98
Com. Foral de Navarra	0	6.778	0,00
País Vasco	4.060	21.170	19,18
Ceuta	0	1.192	0,00
Melilla	0	1.359	0,00
<b>TOTAL</b>	<b>87.086</b>	<b>485.252</b>	<b>17,95</b>

(a) Los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca en el período considerado.  
(b) En el año 2010 los datos de las Islas Canarias procedían sólo de Tenerife.

## MÉTODOS

### 1. Metodología estadística

Los resultados incluidos en este Informe se basan, fundamentalmente, en el análisis de tres tipos de distribuciones de la frecuencia: *distribución temporal*, *distribución espacial o geográfica*, y *distribución témporo-espacial*.

Para el análisis de las *distribuciones temporales* de la frecuencia (por años, o por períodos más amplios) se han empleado modelos de regresión lineal, en los que se ha tratado de ajustar cada distribución a una recta, y se ha evaluado dicho ajuste. En cada distribución se han valorado: la pendiente de la recta, la ji-cuadrado de tendencia y la ji-cuadrado de desviación de la regresión:

- *Pendiente de la recta (denominada “b” en las gráficas)*: Se trata de un promedio que indica el incremento o descenso medio en el número de casos que se registran cada año, con respecto al año anterior, por cada 10.000 nacimientos. Si su valor es positivo, indica que la tendencia es creciente a lo largo del tiempo, y si adquiere un valor negativo, es indicativa de un descenso secular. La tendencia será tanto más acusada cuanto mayor sea el valor absoluto de “b”. Por ejemplo, si  $b = -0,28$ , indica que la frecuencia ha disminuido globalmente a razón de 0,28 casos menos cada año por cada 10.000 nacimientos, o lo que es lo mismo, cada año nacerían 28 casos menos con el defecto en cuestión por cada millón de nacimientos. Pero no basta con observar la tendencia, sino que es preciso realizar 2 tipos de inferencias, que se detallan a continuación.

- *Ji-cuadrado de tendencia* ( $\chi^2_{TEND.}$ ): Tiene un grado de libertad. La hipótesis nula establece que no existe tendencia creciente ni decreciente. Si el resultado es estadísticamente significativo, se rechaza la hipótesis nula, lo que equivale a decir que hay una tendencia significativa (de incremento o descenso, según sea el valor de b). Cuando esta prueba de tendencia es significativa, en las gráficas se ha incluido también el valor de la pendiente de la recta de regresión.
- *Ji-cuadrado de desviación de la regresión* ( $\chi^2_{DESV.}$ ): Tiene k-2 grados de libertad, donde “k” es el número de años o períodos considerados en la distribución que se esté estudiando. La hipótesis nula establece que la distribución se ajusta bien al modelo lineal. Si el resultado es estadísticamente significativo se rechaza la hipótesis nula, y se considera que la distribución no se ajusta bien a una línea recta. Esta situación se observa en dos circunstancias: cuando la distribución es más parecida a una curva que a una recta, o cuando se han producido oscilaciones significativas y no equilibradas a lo largo del tiempo. El valor de  $\chi^2_{DESV.}$  se ha incluido en las gráficas cuando implica un resultado estadísticamente significativo. En esos casos, se ha valorado también la  $\chi^2_{ENTRE.}$  (o *ji-cuadrado de homogeneidad*), con k-1 grados de libertad, que permite inferir si las frecuencias registradas en los distintos períodos analizados difieren entre sí.

En todas las distribuciones anuales de la frecuencia incluidas en este Informe, los datos registrados entre 1980 y 1985, que corresponden al *período base* o *período de referencia*, se han englobado en un único punto o período, dado que durante el mismo no se produjeron variaciones significativas de la frecuencia. Por tanto, como ya se ha comentado, la frecuencia registrada en dicho período se considera como la *frecuencia basal de los DC en España*, y sirve como referencia para la comparación de la frecuencia observada en cualquier otro momento posterior. De hecho, para los defectos diagnosticables prenatalmente, dicha comparación permite inferir el impacto de las IVE sobre su frecuencia al nacimiento.

Para el estudio de la distribución temporal en períodos de varios años, se han considerado los detallados en el epígrafe de “Población estudiada” de este Informe, dentro del apartado de “Material analizado” como: el período base (1980-1985), el período posterior a la aprobación en 1985 de la primera ley de despenalización de la IVE tras la detección de alteraciones fetales (1986-2010), y 2011, que es el año más reciente incluido en este Informe.

Para el estudio de la *distribución geográfica de la frecuencia* se ha utilizado como prueba de inferencia la ji-cuadrado con k-1 grados de libertad, siendo “k”, en este caso, el número de Comunidades Autónomas (CC.AA.) que han aportado datos en el período considerado. La hipótesis nula establece que la distribución geográfica de la frecuencia es homogénea. Por tanto, si el resultado es estadísticamente significativo, se rechaza dicha hipótesis nula, infiriendo así que la distribución geográfica es heterogénea en las distintas CC.AA.

El estudio de la *distribución témporo-espacial* se ha realizado combinando las pruebas de inferencia referidas para la distribución temporal y la distribución geográfica.

Se han considerado estadísticamente significativos los resultados de las pruebas de inferencia que implican un valor de “p” inferior a 0,05.

## 2. Protocolo del ECEMC para investigación de “clusters” (conurrencias de casos)

Uno de los retos que se plantean en todo estudio epidemiológico es el hallazgo de un número de casos superior al que cabría esperar por azar en un determinado momento o lugar. Es lo que en la terminología anglosajona se denomina *cluster*, anglicismo con frecuencia utilizado en muchos países. El reto consiste en determinar hasta qué punto ese acúmulo de casos puede considerarse normal, o dentro de los márgenes de oscilación normal o, por el contrario, establecer que existe una alarma epidemiológica. Dicha alarma

obliga a investigar los posibles factores causales que han dado lugar a ese aumento de la frecuencia, con el fin de establecer las medidas preventivas más adecuadas lo antes posible, y tratar de evitar así que se produzcan más casos. Es importante que dicha investigación se realice siguiendo una sistemática y con métodos objetivos, teniendo en cuenta las características particulares del sistema de información y registro y aprovechando al máximo toda su potencialidad. Por ello, hace años se elaboró en el ECEMC un Protocolo propio de investigación de *clusters*, cuyos principales procedimientos se resumen en el Cuadro 2. Dicho protocolo comparte su esencia con la de otros conocidos programas de vigilancia de DC de diversos países<sup>7-11</sup>, si bien, dada la larga trayectoria del ECEMC y el dinamismo de este programa, en el que la comunicación e interacción entre los participantes en el mismo son muy eficaces, se han podido introducir en el protocolo ciertos procedimientos que facilitan una investigación de *clusters* ágil y dinámica en nuestro entorno, como se aprecia en el Cuadro 2.

#### Cuadro 2 Protocolo del ECEMC para investigación de Clusters

Tras la identificación de un *cluster*, se siguen en el ECEMC cada uno de los siguientes pasos:

1. Descartar que el incremento en el número de casos registrados pueda ser debido a cuestiones metodológicas.
2. Analizar la frecuencia en el período inmediatamente anterior, y si es posible el posterior, para averiguar si el incremento es puntual o afecta a un período más largo. Un incremento puntual podría ser puramente estocástico (lo que no es raro en patologías de baja frecuencia como la mayoría de los DC).
3. Observar la evolución de la frecuencia a lo largo de un período más amplio, para determinar si sigue algún patrón cíclico.
4. 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.
5. Analizar clínicamente los casos incluidos en el *cluster* para determinar si la mayoría presentan el defecto aislado o asociado a otros defectos, y si hay algún patrón recurrente de defectos asociados.
6. Identificar los casos de causa conocida, para poder considerarlos aparte en los análisis posteriores si es preciso, y seguir así la investigación tanto en el grupo de causa desconocida como conocida.
7. Si al repetir el análisis excluyendo los casos de causa conocida, el incremento en el número de casos sigue siendo estadísticamente significativo, delimitar el período concreto y el área geográfica en los que ha transcurrido la gestación de los casos registrados.
8. Intentar correlacionar los tipos clínicos identificados con algún período o área geográfica concretos.
9. Comparar el comportamiento de la frecuencia del defecto en cuestión con el que se observa en otros registros del ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research)<sup>12,13</sup>, y el EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies)<sup>14,15</sup>, de los que el ECEMC es miembro desde hace varias décadas, y contactando con ellos si fuera preciso para recabar la información necesaria.
10. Además de lo anterior, según se considere necesario, el Grupo Coordinador 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.
11. Si tras seguir todos estos pasos, no se encuentra ningún factor que pudiera ser causante del incremento de la frecuencia, mantener ésta bajo vigilancia en los períodos subsiguientes y aplicar periódicamente este protocolo.
12. 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 a la mayor brevedad posible.
13. 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.

## RESULTADOS DE LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y COMENTARIOS

### 1. Frecuencia Global de Defectos Congénitos

Como se puede apreciar en la *Tabla 1*, la frecuencia global de recién nacidos con DC ha disminuido a lo largo del tiempo. Así, si nos ceñimos a los datos sobre recién nacidos totales (RNV+RNM), dicha frecuencia ha pasado del 2,22% en el período basal, hasta el 1,03% registrado por el ECEMC en el año 2011, situándose en el 1,37% en el período intermedio. Ese descenso paulatino es atribuible, fundamentalmente, al impacto de las IVE llevadas a cabo tras la detección prenatal de anomalías fetales, si bien también podrían influir el mejor cuidado sanitario de la gestación (derivado de la implantación de programas específicos de salud materno-infantil), y el aumento de la cultura sanitaria de la población (que favorece la aplicación de medidas preventivas en relación con los DC).

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

Dada la uniformidad metodológica del ECEMC, aplicable a todos los hospitales participantes en este programa, independientemente de la Comunidad Autónoma a la que pertenezcan, los datos recogidos en todos ellos son perfectamente comparables entre sí. Por otra parte, aunque el registro del ECEMC es de base hospitalaria, dado que la inmensa mayoría de los partos en España tienen lugar en el ámbito hospitalario, y que a cada hospital le corresponde la asistencia sanitaria de la población de un área geográfica, contar con los datos sobre nacimientos en un determinado hospital equivale a disponer de los datos del área que le corresponde. Por ello, sumando los datos de los hospitales de cada Comunidad Autónoma, se obtiene la estimación de la frecuencia de DC en cada Autonomía.

Antes de pasar a comentar los resultados del estudio de la frecuencia de DC por hospitales y por CC.AA., es necesario tener en cuenta una serie de factores que pueden condicionar el valor de dicha frecuencia en cada hospital. Puesto que dichos factores ya han sido explicados en ediciones previas de este Informe de vigilancia epidemiológica<sup>3</sup>, simplemente se enunciarán aquí los mismos muy sucintamente:

#### **Condicionantes de la frecuencia de DC registrada en los distintos hospitales:**

- a) **Disponibilidad de recursos, tanto materiales como humanos, para la detección de DC.**
- b) **Derivación de embarazos de alto riesgo a unidades especializadas:** Este aspecto merece una breve explicación para facilitar la interpretación de los resultados que se muestran en este Informe. Las gestaciones en las que se detectan alteraciones en el feto, o aquellas en las que existe exposición a un factor relacionado con la aparición de DC, pueden ser derivadas a unidades de alto riesgo, especializadas en su atención y seguimiento médico. Ello implica que el parto podría tener lugar en un hospital diferente del que le habría correspondido si la gestación no hubiera sido considerada como de alto riesgo. Por tanto, en los hospitales en los que tales partos tienen lugar puede registrarse una frecuencia superior a la que cabría esperar si esas gestaciones no hubieran sido derivadas a los mismos. De igual modo, en los hospitales de los que proceden dichas gestaciones, la frecuencia de DC registrada al nacimiento puede ser inferior a la que se esperaría si éstas no se hubieran derivado a hospitales de referencia. En consecuencia, puesto que la cobertura del registro del ECEMC no es del 100%, y no participan en el mismo todos los hospitales de un área (e incluso, para algunas patologías, la derivación de partos puede tener lugar desde una Comunidad Autónoma a otra), pueden darse las siguientes situaciones:
  - En una Comunidad Autónoma participan en el ECEMC tanto el hospital de referencia como los hospitales que refieren partos al mismo: En esta situación,

aunque en el hospital de referencia la frecuencia será superior a la de los hospitales que refieren partos al mismo, la frecuencia global registrada en la Comunidad no se verá afectada por dicha derivación de partos.

- En una Comunidad participa en el ECEMC el hospital de referencia, pero no lo hacen todos los hospitales que derivan partos al anterior: La frecuencia global registrada en esa Autonomía se verá sobreestimada con respecto a la frecuencia real en esa circunscripción.
- En una circunscripción autonómica no participa en el ECEMC el hospital de referencia: Esta situación implica que la frecuencia global de DC registrada en esa Comunidad será inferior a la frecuencia real en la misma.

Para tratar de corregir estas desviaciones, se recoge en los protocolos del ECEMC el dato de si el parto fue o no referido desde otro hospital, y en caso afirmativo se especifica el hospital del que procede. Ello permite contabilizar cada caso en el hospital y Autonomía a los que corresponde.

- c) **Interrupciones Voluntarias del Embarazo (IVE) tras la detección de alteraciones en el feto:** Como se ha indicado en la Introducción de este capítulo, según los datos del EUROCAT<sup>2</sup>, el número de IVE registradas tras el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas asciende a 46,16 de cada 10.000 nacimientos en los registros que integran este organismo, del que el ECEMC forma parte desde 1980. Es decir, que es un aspecto muy a tener en cuenta al analizar la frecuencia de DC. Como ya se ha comentado, en España, dejó de ser punible la interrupción del embarazo en el año 1985 (Ley Orgánica 9/1985). En consecuencia, la posibilidad legal de realizar en España una IVE tras la detección de DC en el feto, puede condicionar la frecuencia neonatal de aquellos defectos detectables intraútero. Sin embargo, el impacto de las IVE va a depender, por una parte, de la facilidad de detección prenatal de cada defecto, y de la morbi-mortalidad asociada a cada tipo de DC, puesto que ésta va a influir en la decisión de los padres de continuar o interrumpir el embarazo una vez detectada la patología de que se trate; y por otra, de las facilidades tecnológicas de las que se disponga en cada lugar. No obstante, hay que tener en cuenta que el registro de IVE por DC no es sencillo en nuestro país, por varios motivos. En primer lugar, la mayoría se realizan en centros privados, y por tanto el acceso a los datos sobre las mismas es muy difícil. En segundo lugar, el Cuestionario de Notificación Oficial de las IVE, a pesar de ser obligatorio en todos los casos, no requiere de forma explícita que se indiquen *todos* los defectos que presentaba el feto, sino que basta con que figure alguno que justifique la realización de la IVE. En tercer lugar, la inmensa mayoría de los fetos procedentes de una IVE no son estudiados adecuadamente para poder detectar todos los defectos que realmente presentan ni para identificar las potenciales causas<sup>16</sup>, incluyendo su estudio anatómico-patológico completo y citogenético de alta resolución, así como otro tipo de estudios complementarios que sin embargo sí se realizan en recién nacidos. Asimismo, de forma general, tampoco se suelen recoger en los casos de IVE los datos sobre exposiciones durante el embarazo o previas al mismo (aunque en determinados hospitales del ECEMC sí lo hacen, intentando también recabar la información de todos los ítems contenidos en los protocolos habituales que se emplean para los recién nacidos casos y controles). Esa recogida de datos puede ayudar tanto a la determinación de la causa en cada caso concreto, como a la investigación sobre las causas de los DC. A pesar de todo ello, en el ECEMC, como en diversos programas de todo el mundo, además de la frecuencia registrada en recién nacidos, se obtiene la cifra de frecuencia corregida tras agregar a los datos de los recién nacidos los correspondientes a las IVE por DC<sup>12-15</sup>. Esa corrección, aunque es la que se aplica en todo el mundo, tampoco es la idónea, porque puede conducir a una sobreestimación de la frecuencia, puesto que del total de gestaciones que son objeto de una IVE, una cierta proporción habrían finalizado en un aborto espontáneo si la gestación no se hubiera interrumpido, por lo que contabilizarlas

junto al resto de recién nacidos incrementa artificialmente la frecuencia al nacimiento. Este hecho se pudo constatar hace tiempo al analizar los datos del ECEMC y los de una comunidad en la que el ECEMC tuvo cobertura próxima al 100% de nacimientos e IVES<sup>17</sup>.

El ECEMC comenzó a registrar casos de IVE en el año 1987. Hasta 2011, se han registrado 2.670 IVE por DC, en un total de 53 hospitales de 15 Comunidades Autónomas más el Principado de Andorra. En 2011 se registraron en el ECEMC 168 IVE, que representan el 47,32% de las 355 IVE realizadas en España en dicho año por “anomalías fetales incompatibles con la vida o enfermedad extremadamente grave e incurable”, según datos publicados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad<sup>18</sup>.

Una vez hechas las anteriores consideraciones, en la [Tabla 3](#) se puede observar la frecuencia de RN con DC por Comunidades Autónomas y, dentro de cada Autonomía, la frecuencia por hospitales. Dicha frecuencia se ha desglosado en los tres periodos de tiempo ya comentados en el apartado de *Material analizado*. Además, en la parte izquierda de la tabla figuran los datos sobre RN, y en las tres columnas de la derecha se indica la frecuencia corregida tras agregar los datos de las IVE a los de los RN y tras considerar los partos referidos en el hospital del que procedían. Los resultados estadísticamente significativos del análisis de regresión lineal, aplicado a cada hospital y Autonomía, se muestran con asteriscos junto a la frecuencia registrada en 2011. Estos son los principales resultados:

- a) **Frecuencia total de recién nacidos con DC:** Ésta, figura en la última línea de la [Tabla 3](#). La frecuencia total ha *disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo*, debido, fundamentalmente, al impacto de las IVE como se ha indicado.
- b) **Frecuencia de RN con DC por Comunidades Autónomas:** El descenso global observado, ha resultado ser estadísticamente significativo en 14 de las 17 Autonomías, como también se aprecia en la [Tabla 3](#), y la explicación para tal descenso es la misma que para la frecuencia global. Sólo ha habido una Comunidad, la de Extremadura, en la que se ha observado un incremento significativo de la frecuencia a lo largo del tiempo. No obstante, la frecuencia registrada en 2011 no difiere de forma significativa de la global del ECEMC, y desde el año 1995 la frecuencia está disminuyendo en esta Comunidad Autónoma. Aunque no se puede descartar la existencia de factores locales que hubieran incrementado el riesgo para DC en Extremadura, hay que considerar que ese aumento significativo es reflejo del observado en el *Hospital San Pedro de Alcántara*, de Cáceres, que será analizado en el punto c) de este epígrafe.
- c) **Frecuencia de RN con DC por hospitales:** La tónica general es de descenso, como se ha indicado, y éste ha sido estadísticamente significativo en 26 de los 72 hospitales que colaboraron en el ECEMC en el año 2011 ([Tabla 3](#)). En 6 de ellos la tendencia observada fue de incremento estadísticamente significativo: el *Hospital San Juan de la Cruz* (Úbeda, Jaén), el *Hospital Obispo Polanco* (Teruel), el *Hospital Virgen de la Concha* (Zamora), el *Hospital Lluís Alcanyís* (Xátiva, Valencia), el *Hospital San Pedro de Alcántara* (Cáceres), y el *Hospital Universitario Santa Cristina* (Madrid). Varios de estos incrementos, concretamente en los hospitales de Úbeda y Xátiva, han sido causados, al menos en parte, por la baja frecuencia relativa registrada en las primeras etapas de su participación en el ECEMC. Esa baja frecuencia inicial también se registró en los hospitales de Zamora y Cáceres. En esas etapas iniciales pudo haber un cierto subregistro de casos en los mismos, bien motivado por problemas en la implantación de la metodología del ECEMC, o bien por haber sido menores entonces las posibilidades de detección de los pacientes con DC. El incremento en el hospital de Úbeda ha sido influido por la recepción en periodos recientes de partos referidos de otras áreas. No obstante, tanto en ese hospital como en los de Teruel, Zamora y Xátiva, la

frecuencia registrada en 2011 no difiere significativamente de la frecuencia global del ECEMC en dicho año. Además, en Úbeda, Teruel y Zamora, la frecuencia observada en 2011 tampoco difiere de la registrada en el año anterior en el mismo hospital. En el hospital de Xátiva la frecuencia observada en 2011 no ha podido ser comparada con la registrada en el año anterior, porque en 2010 dicho hospital no colaboró en el ECEMC. En el *Hospital San Pedro de Alcántara*, de Cáceres, y en el *Hospital U. Santa Cristina*, de Madrid, aunque la frecuencia registrada en 2011 no difiere de la observada, es significativamente superior en ambos casos a la global del ECEMC en 2011. Se tiene constancia de que en ambos hospitales se viene realizando una excelente detección de los casos, incluso para aquellos que presentan sólo defectos menores, lo cual puede influir en la elevada frecuencia que registran en las etapas más recientes. Por otra parte, el *Hospital U. Santa Cristina*, de Madrid, atiende una buena proporción de población gitana e inmigrante (con unas especiales características socio-sanitarias, que pueden incrementar el riesgo para DC), además de que recientemente también recibe partos de riesgo identificados en otras áreas, lo que sin duda ha influido en el incremento detectado. No obstante, se mantendrá bajo especial vigilancia la evolución de la frecuencia de DC en estos seis hospitales en períodos subsiguientes.

d) **Frecuencia corregida tras contabilizar las IVE y los partos referidos en los hospitales de los que proceden:** Ésta figura en las tres columnas situadas más a la derecha en la [Tabla 3](#). Para ello, se han agregado los casos de IVE por DC a los casos detectados en RN (y al total de nacimientos, para efectuar el cálculo del denominador), y cada caso se ha considerado en el hospital del que procedía el parto si éste había sido referido. De forma sintética se puede decir que tras aplicar dicha corrección, ha habido pocos cambios significativos con respecto a lo observado en la parte izquierda de la [Tabla 3](#). En realidad, al incluir los datos de las IVE, cabría esperar una frecuencia incluso superior a la observada en RN (por el hecho ya comentado de que algunos casos de IVE no deberían contabilizarse junto a los nacimientos porque, de no haber interrumpido su gestación, habrían finalizado en un aborto espontáneo). Sin embargo, se aprecian pocos cambios, mayormente porque la notificación de las IVE por DC al ECEMC no es completa, aunque como se verá a continuación, también han influido otros factores. Estas son las variaciones observadas:

- Desaparece la significación estadística del incremento observado en recién nacidos en el *Hospital San Juan de la Cruz*, de Úbeda. Ello es debido, fundamentalmente, a la influencia de los partos referidos sobre la frecuencia registrada en este hospital.
- En el *Hospital Virgen de la Salud*, del *Complejo Hospitalario de Toledo*, se observa un incremento significativo de la frecuencia corregida, que sin embargo no afectaba a la frecuencia observada en recién nacidos antes de la corrección. Esta variación es explicable porque en dicho hospital se viene realizando en los últimos años un importante esfuerzo por registrar todas las IVE por DC, sobre las cuales no se disponía de información en períodos previos.
- Por el mismo motivo, al aplicar la corrección desaparece la significación estadística del descenso observado en recién nacidos en el *Hospital Dr. Trueta*, de Girona, y el *Hospital Universitario Dr. Peset*, de Valencia, en los que también desde hace unos años se viene realizando una exhaustiva y detallada recogida de información sobre los casos de IVE por DC. En el caso concreto del *Hospital U. Dr. Peset*, este hecho repercute sobre la frecuencia corregida para toda la Comunidad Valenciana, de modo que también en ella desaparece la significación estadística que se observó antes de obtener la frecuencia corregida.
- Desaparece también la significación estadística del descenso observado antes de la corrección en el *Hospital Campo Arañuelo*, de Navalmoral de la Mata (Cáceres). Ello es debido a que en la frecuencia corregida se han podido

contabilizar algunos casos procedentes de este hospital, pero nacidos en el *Hospital San Pedro de Alcántara*, de Cáceres.

- En el caso del *Hospital de Basurto* (Bilbao, Vizcaya), en la frecuencia corregida no se observa el descenso significativo que sí se apreciaba antes de la corrección. Esta variación es debida al impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal, ya que en los últimos años, se viene recogiendo de forma minuciosa en este hospital la información sobre las IVE practicadas tras la detección prenatal de anomalías, y al agregar estos datos a los de los RN se compensa el descenso observado en estos últimos.

**Tabla 3. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres períodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2010 y 2011**

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-1985			1986-2010			2011			1980-1985	1986-2010	2011
	TOTAL RN	DC N.º	DC %	TOTAL RN	DC N.º	DC %	TOTAL RN	DC N.º	DC %	%	%	%
<b>ANDALUCÍA</b>												
1	—	—	—	7.201	79	1,10	—	—	—	—	1,01	—
6	12.444	257	2,07	33.026	325	0,98	—	—	— *	2,07	0,98	— *
36	—	—	—	19.779	119	0,60	—	—	—	—	0,61	—
44	—	—	—	18.860	301	1,60	2.549	18	0,71 *	—	1,48	0,71 *
45	20.221	241	1,19	—	—	—	—	—	—	1,19	—	—
61	4.143	31	0,75	7.630	66	0,87	—	—	—	0,75	0,88	—
62	2.873	91	3,17	29.042	470	1,62	948	5	0,53 *	3,17	1,64	0,53 *
68	—	—	—	40.911	490	1,20	1.290	11	0,85	—	1,19	0,85
70	—	—	—	1.520	21	1,38	—	—	—	—	1,38	—
76	—	—	—	2.974	65	2,19	—	—	—	—	2,19	—
79	—	—	—	27.434	236	0,86	1.169	3	0,26 *	—	0,86	0,26 *
94	—	—	—	37.390	221	0,59	2.147	10	0,47	—	0,59	0,47
109	—	—	—	22.291	216	0,97	1.341	22	1,64 **	—	1,01	1,57
128	—	—	—	2.224	11	0,49	—	—	—	—	0,49	—
137	—	—	—	3.785	22	0,58	—	—	—	—	2,84	—
140	—	—	—	3.149	95	3,02	544	14	2,57	—	3,02	2,57
142	—	—	—	2.051	47	2,29	334	5	1,50	—	2,29	1,50
<b>TOTAL</b>	<b>39.681</b>	<b>620</b>	<b>1,56</b>	<b>259.267</b>	<b>2.784</b>	<b>1,07</b>	<b>10.322</b>	<b>88</b>	<b>0,85 *</b>	<b>1,56</b>	<b>1,11</b>	<b>0,86 *</b>
<b>ARAGÓN</b>												
74	—	—	—	13.744	172	1,25	778	7	0,90	—	1,24	0,90
90	—	—	—	10.981	39	0,36	95	3	3,16**	—	0,36	3,16**
91	—	—	—	10.928	144	1,32	643	6	0,93	—	1,31	0,93
121	—	—	—	342	4	1,17	—	—	—	—	1,17	—
<b>TOTAL</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>35.995</b>	<b>359</b>	<b>1,00</b>	<b>1.516</b>	<b>16</b>	<b>1,06</b>	<b>—</b>	<b>1,00</b>	<b>1,12</b>

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVE de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

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

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

**Tabla 3. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2010 y 2011 (cont.)**

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-1985			1986-2010			2011			1980-1985	1986-2010	2011
	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	%	%	%
<b>PRINCIPADO DE ASTURIAS</b>												
17	—	—	—	4.804	68	1,42	—	—	—	—	1,66	—
52	2.182	41	1,88	1.542	29	1,88	—	—	—	1,88	1,88	—
53	—	—	—	20.550	260	1,27	1.127	17	1,51	—	1,27	1,86
55	2.964	73	2,46	13.287	263	1,98	464	9	1,94	2,46	2,17	1,94
86	—	—	—	3.911	86	2,20	119	2	1,68	—	2,84	2,50
152	—	—	—	192	2	1,04	1.757	16	0,91	—	1,04	0,91
<b>TOTAL</b>	<b>5.146</b>	<b>114</b>	<b>2,22</b>	<b>44.286</b>	<b>708</b>	<b>1,60</b>	<b>3.467</b>	<b>44</b>	<b>1,27 *</b>	<b>2,22</b>	<b>1,75</b>	<b>1,41 *</b>
<b>ISLAS BALEARES (c)</b>												
16	2.235	61	2,73	11.453	228	1,99	—	—	— *	2,73	1,99	— *
130	—	—	—	11.342	128	1,13	1.098	5	0,46 *	—	1,79	0,73 *
143	—	—	—	9.377	122	1,30	2.398	14	0,58 *	—	1,53	0,58 *
<b>TOTAL</b>	<b>2.235</b>	<b>61</b>	<b>2,73</b>	<b>32.172</b>	<b>478</b>	<b>1,49</b>	<b>3.496</b>	<b>19</b>	<b>0,54 *</b>	<b>2,73</b>	<b>1,78</b>	<b>0,63 *</b>
<b>CANARIAS (d)</b>												
27	—	—	—	62.328	671	1,08	3.085	22	0,71	—	1,63	1,57
31	3.112	198	6,36	—	—	—	—	—	—	6,36	—	—
60	—	—	—	16.433	265	1,61	—	—	—	—	1,61	—
69	—	—	—	197	0	0,00	—	—	—	—	0,00	—
<b>TOTAL</b>	<b>3.112</b>	<b>198</b>	<b>6,36</b>	<b>78.958</b>	<b>936</b>	<b>1,19</b>	<b>3.085</b>	<b>22</b>	<b>0,71 *</b>	<b>6,36</b>	<b>1,63</b>	<b>1,57 *</b>
<b>CANTABRIA</b>												
28	—	—	—	46.997	848	1,80	—	—	—	—	2,07	—
126	—	—	—	5.405	99	1,83	598	11	1,84	—	1,81	1,84
<b>TOTAL</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>52.402</b>	<b>947</b>	<b>1,81</b>	<b>598</b>	<b>11</b>	<b>1,84</b>	<b>—</b>	<b>2,04</b>	<b>1,84</b>
<b>CASTILLA-LA MANCHA</b>												
2	8.032	76	0,95	27.346	190	0,69	958	8	0,84	0,95	0,70	0,84
3	7.637	207	2,71	33.907	452	1,33	1.769	9	0,51 *	2,71	1,34	0,51 *
13	21.430	417	1,95	79.834	1.603	2,01	4.473	94	2,10	1,95	2,19	2,97**
18	5.885	102	1,73	14.022	138	0,98	593	1	0,17 *	1,73	1,02	0,34 *
19	290	4	1,38	3.279	56	1,71	—	—	—	1,38	1,80	—
20	5.306	398	7,50	18.008	558	3,10	586	7	1,19 *	7,50	3,11	1,19 *
21	4.521	130	2,88	27.204	420	1,54	528	5	0,95 *	2,88	1,54	0,76 *
85	—	—	—	67.128	957	1,43	2.427	10	0,41 *	—	1,46	0,41 *
97	—	—	—	7.966	53	0,67	46	0	0,00	—	0,72	0,00
147	—	—	—	772	8	1,04	480	4	0,83	—	1,42	0,83
<b>TOTAL</b>	<b>53.101</b>	<b>1.334</b>	<b>2,51</b>	<b>279.466</b>	<b>4.435</b>	<b>1,59</b>	<b>11.860</b>	<b>138</b>	<b>1,16 *</b>	<b>2,51</b>	<b>1,66</b>	<b>1,50 *</b>

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

(c) En 2011, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(d) En 2011, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

DC: Defectos congénitos

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

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

**Tabla 3. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2010 y 2011 (cont.)**

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-1985			1986-2010			2011			1980-1985	1986-2010	2011
	DC			DC			DC			%	%	%
	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	%	%	%
<b>CASTILLA Y LEÓN</b>												
9	8.446	115	1,36	26.858	242	0,90	1.146	13	1,13 *	1,36	0,92	1,05 *
14	9.720	82	0,84	26.812	324	1,21	963	14	1,45**	0,84	1,20	1,45**
38	12.794	268	2,09	49.235	802	1,63	2.307	35	1,52 *	2,09	1,58	1,47 *
40	6.839	59	0,86	—	—	—	—	—	—	0,86	—	—
51	12.610	493	3,91	43.452	1.449	3,33	1.909	23	1,20 *	3,91	3,55	1,20 *
64	—	—	—	4.021	60	1,49	—	—	—	—	1,52	—
73	—	—	—	9.007	120	1,33	366	3	0,82	—	1,35	0,82
84	—	—	—	19.101	278	1,46	—	—	—	—	1,46	—
145	—	—	—	3.415	53	1,55	1.144	8	0,70 *	—	1,55	0,70 *
149	—	—	—	2.757	32	1,16	2.323	13	0,56 *	—	1,30	0,56 *
155	—	—	—	—	—	—	272	3	1,10	—	—	1,10
<b>TOTAL</b>	<b>50.409</b>	<b>1.017</b>	<b>2,02</b>	<b>184.658</b>	<b>3.360</b>	<b>1,82</b>	<b>10.430</b>	<b>112</b>	<b>1,07 *</b>	<b>2,02</b>	<b>1,87</b>	<b>1,07 *</b>
<b>CATALUÑA</b>												
4	11.116	402	3,62	39.570	1.194	3,02	1.529	55	3,60 *	3,62	3,20	5,21
5	11.383	224	1,97	51.477	527	1,02	3.143	6	0,19 *	1,97	1,02	0,19 *
12	2.732	89	3,26	21.386	183	0,86	1.256	9	0,72 *	3,26	0,86	0,80 *
37	7.829	112	1,43	—	—	—	—	—	—	1,43	—	—
63	2.586	160	6,19	27.958	572	2,05	—	—	— *	6,19	2,59	— *
75	—	—	—	19.377	310	1,60	1.101	7	0,64 *	—	2,07	1,17 *
77	—	—	—	24.743	288	1,16	—	—	—	—	1,34	—
81	—	—	—	7.595	355	4,67	437	13	2,97	—	5,04	2,97
82	—	—	—	14.064	173	1,23	—	—	—	—	1,23	—
83	—	—	—	1.023	12	1,17	—	—	—	—	1,17	—
102	—	—	—	1.825	8	0,44	113	0	0,00	—	0,49	0,00
110	—	—	—	8.593	154	1,79	1.045	9	0,86 *	—	2,44	0,77 *
120	—	—	—	2.335	7	0,30	—	—	—	—	0,47	—
132	—	—	—	3.236	15	0,46	—	—	—	—	0,46	—
136	—	—	—	511	6	1,17	—	—	—	—	1,17	—
141	—	—	—	396	2	0,51	—	—	—	—	1,01	—
146	—	—	—	2.107	34	1,61	873	17	1,95	—	1,61	1,95
154	—	—	—	—	—	—	299	4	1,34	—	—	1,34
<b>TOTAL</b>	<b>35.646</b>	<b>987</b>	<b>2,77</b>	<b>226.196</b>	<b>3.840</b>	<b>1,70</b>	<b>9.796</b>	<b>120</b>	<b>1,22 *</b>	<b>2,77</b>	<b>1,91</b>	<b>1,55 *</b>

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

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

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

**Tabla 3. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2010 y 2011 (cont.)**

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-1985			1986-2010			2011			1980-1985	1986-2010	2011
	TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		%	%	%
		N.º	%		N.º	%		N.º	%	%	%	%
<b>COMUNIDAD VALENCIANA</b>												
33	—	—	—	8.337	132	1,58	—	—	—	—	1,58	—
46	15.854	166	1,05	41.116	94	0,23	1.583	0	0,00 *	1,05	0,22	0,00 *
50	3.908	75	1,92	36.074	460	1,28	1.693	17	1,00 *	1,92	1,85	2,50
71	—	—	—	9.508	129	1,36	—	—	—	—	1,43	—
80	—	—	—	2.326	56	2,41	—	—	—	—	2,41	—
111	—	—	—	6.191	112	1,81	381	8	2,10	—	1,97	2,10
116	—	—	—	19.918	133	0,67	1.057	8	0,76	—	0,66	0,66
118	—	—	—	441	4	0,91	—	—	—	—	0,91	—
122	—	—	—	9.304	33	0,35	1.039	17	1,64**	—	0,38	1,64**
123	—	—	—	5.347	55	1,03	—	—	—	—	1,08	—
124	—	—	—	22.143	257	1,16	1.767	12	0,68	—	1,16	0,68
125	—	—	—	5.912	130	2,20	—	—	—	—	2,20	—
131	—	—	—	2.209	18	0,81	—	—	—	—	0,81	—
135	—	—	—	3.441	58	1,69	291	3	1,03	—	1,77	1,03
139	—	—	—	15.418	153	0,99	2.273	23	1,01	—	1,46	1,62
144	—	—	—	5.086	22	0,43	795	3	0,38	—	0,43	0,38
153	—	—	—	—	—	—	2.072	24	1,16	—	—	1,06
<b>TOTAL</b>	<b>19.762</b>	<b>241</b>	<b>1,22</b>	<b>192.771</b>	<b>1.846</b>	<b>0,96</b>	<b>12.951</b>	<b>115</b>	<b>0,89 *</b>	<b>1,22</b>	<b>1,12</b>	<b>1,19</b>
<b>EXTREMADURA</b>												
23	10.576	95	0,90	38.655	1.257	3,25	1.672	44	2,63**	0,90	3,20	2,34**
87	—	—	—	53.197	781	1,47	2.698	17	0,63 *	—	1,44	0,63 *
98	—	—	—	7.804	126	1,61	382	1	0,26 *	—	1,63	0,78
99	—	—	—	6.977	211	3,02	—	—	—	—	3,19	—
100	—	—	—	3.612	56	1,55	—	—	—	—	2,15	—
104	—	—	—	9.845	124	1,26	—	—	—	—	1,37	—
<b>TOTAL</b>	<b>10.576</b>	<b>95</b>	<b>0,90</b>	<b>120.090</b>	<b>2.555</b>	<b>2,13</b>	<b>4.752</b>	<b>62</b>	<b>1,30**</b>	<b>0,90</b>	<b>2,14</b>	<b>1,33**</b>
<b>GALICIA</b>												
24	7.996	100	1,25	7.025	39	0,56	—	—	— *	1,25	0,56	— *
25	8.847	156	1,76	10.096	15	0,15	—	—	— *	1,76	0,15	— *
29	29.874	601	2,01	86.442	1.016	1,18	—	—	— *	2,01	1,16	— *
78	—	—	—	1.072	34	3,17	—	—	—	—	3,17	—
92	—	—	—	5.463	52	0,95	—	—	—	—	1,04	—
119	—	—	—	5.426	68	1,25	455	7	1,54	—	1,25	1,54
127	—	—	—	972	0	0,00	—	—	—	—	0,00	—
134	—	—	—	1.428	15	1,05	—	—	—	—	1,05	—
<b>TOTAL</b>	<b>46.717</b>	<b>857</b>	<b>1,83</b>	<b>117.924</b>	<b>1.239</b>	<b>1,05</b>	<b>455</b>	<b>7</b>	<b>1,54 *</b>	<b>1,83</b>	<b>1,05</b>	<b>1,54 *</b>
<b>LA RIOJA</b>												
39	12.746	476	3,73	26.203	201	0,77	—	—	— *	3,73	0,77	— *
129	—	—	—	5.577	110	1,97	581	10	1,72	—	2,38	2,39
<b>TOTAL</b>	<b>12.746</b>	<b>476</b>	<b>3,73</b>	<b>31.780</b>	<b>311</b>	<b>0,98</b>	<b>581</b>	<b>10</b>	<b>1,72 *</b>	<b>3,73</b>	<b>1,05</b>	<b>2,39 *</b>

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

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

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

**Tabla 3. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres periodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2010 y 2011 (cont.)**

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-1985			1986-2010			2011			1980-1985	1986-2010	2011
	DC			DC			DC			%	%	%
	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	TOTAL RN	N.º	%	%	%	%
<b>COMUNIDAD DE MADRID</b>												
8	—	—	—	33.447	467	1,40	1.057	39	3,69**	—	1,28	2,68**
22	—	—	—	291	10	3,44	—	—	—	—	3,10	—
32	12.638	366	2,90	4.637	98	2,11	—	—	— *	2,90	2,20	— *
34	461	7	1,52	—	—	—	—	—	—	1,52	—	—
56	11.826	126	1,07	57.228	698	1,22	—	—	—	1,07	1,16	—
93	—	—	—	19.507	154	0,79	—	—	—	—	0,78	—
96	—	—	—	12.500	63	0,50	—	—	—	—	0,55	—
112	—	—	—	1.476	16	1,08	—	—	—	—	1,02	—
113	—	—	—	7.493	67	0,89	315	3	0,95	—	0,91	0,95
114	—	—	—	2.291	41	1,79	—	—	—	—	1,88	—
115	—	—	—	33.061	400	1,21	1.466	21	1,43	—	1,81	1,37
117	—	—	—	294	1	0,34	—	—	—	—	0,34	—
133	—	—	—	8.969	87	0,97	—	—	—	—	0,95	—
138	—	—	—	3.437	5	0,15	—	—	—	—	0,15	—
148	—	—	—	2.583	1	0,04	2.489	4	0,16	—	0,04	0,16
151	—	—	—	187	1	0,53	105	0	0,00	—	0,53	0,00
<b>TOTAL</b>	<b>24.925</b>	<b>499</b>	<b>2,00</b>	<b>187.401</b>	<b>2.109</b>	<b>1,13</b>	<b>5.432</b>	<b>67</b>	<b>1,23 *</b>	<b>2,00</b>	<b>1,21</b>	<b>1,16 *</b>
<b>REGIÓN DE MURCIA</b>												
30	7.673	168	2,19	37.215	642	1,73	1.559	12	0,77 *	2,19	1,74	0,77 *
35	1.131	11	0,97	17.304	185	1,07	—	—	—	0,97	1,09	—
59	2.491	70	2,81	18.010	413	2,29	—	—	—	2,81	2,31	—
89	—	—	—	130.920	1.554	1,19	—	—	—	—	1,15	—
95	—	—	—	20.552	238	1,16	155	0	0,00	—	1,18	0,00
103	—	—	—	1.371	11	0,80	—	—	—	—	0,95	—
105	—	—	—	13.260	71	0,54	1.072	2	0,19	—	0,54	0,19
106	—	—	—	508	7	1,38	—	—	—	—	2,72	—
107	—	—	—	21.168	55	0,26	1.286	2	0,16	—	0,28	0,16
108	—	—	—	181	0	0,00	—	—	—	—	0,00	—
<b>TOTAL</b>	<b>11.295</b>	<b>249</b>	<b>2,20</b>	<b>260.489</b>	<b>3.176</b>	<b>1,22</b>	<b>4.072</b>	<b>16</b>	<b>0,39 *</b>	<b>2,20</b>	<b>1,22</b>	<b>0,39 *</b>
<b>COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA</b>												
15	15.566	366	2,35	32.778	369	1,13	—	—	— *	2,35	1,10	— *
<b>TOTAL</b>	<b>15.566</b>	<b>366</b>	<b>2,35</b>	<b>32.778</b>	<b>369</b>	<b>1,13</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>— *</b>	<b>2,35</b>	<b>1,11</b>	<b>— *</b>

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

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

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

**Tabla 3. Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos (DC) por hospitales y Comunidades Autónomas en tres períodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2010 y 2011 (cont.)**

HOSPITALES (a)	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA				
	1980-1985			1986-2010			2011			1980-1985	1986-2010	2011		
	TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		TOTAL RN	DC		%	%	%		
		N.º	%		N.º	%		N.º	%	%	%	%		
<b>PAÍS VASCO</b>														
7	24.617	919	3,73	66.217	568	0,86	—	—	—	*	3,73	0,93	—	*
41	3.254	143	4,39	—	—	—	—	—	—	—	4,39	—	—	—
48	3.015	42	1,39	—	—	—	—	—	—	—	1,39	—	—	—
54	1.849	46	2,49	—	—	—	—	—	—	—	2,49	—	—	—
57	15.571	161	1,03	—	—	—	—	—	—	—	1,03	—	—	—
58	2.863	55	1,92	41.505	434	1,05	2.515	26	1,03	*	1,92	1,12	1,58	—
65	266	8	3,01	1.337	11	0,82	—	—	—	*	3,01	0,82	—	*
66	38	0	0,00	15.509	435	2,80	894	18	2,01	—	0,00	2,90	2,23	—
150	—	—	—	706	2	0,28	578	4	0,69	—	—	0,28	0,69	—
<b>TOTAL</b>	<b>51.473</b>	<b>1.374</b>	<b>2,67</b>	<b>125.274</b>	<b>1.450</b>	<b>1,16</b>	<b>3.987</b>	<b>48</b>	<b>1,20</b>	*	<b>2,67</b>	<b>1,23</b>	<b>1,60</b>	*
<b>ANDORRA</b>														
101	—	—	—	3.989	44	1,10	—	—	—	—	—	1,13	—	—
<b>TOTAL</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>3.989</b>	<b>44</b>	<b>1,10</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>1,13</b>	<b>—</b>	<b>—</b>
<b>TOTAL ECEMC</b>														
	<b>382.390</b>	<b>8.488</b>	<b>2,22</b>	<b>2.265.896</b>	<b>30.946</b>	<b>1,37</b>	<b>86.800</b>	<b>895</b>	<b>1,03</b>	*	<b>2,22</b>	<b>1,46</b>	<b>1,22</b>	*

(a) Cada hospital aparece identificado por el n.º que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).

(b) Sólo se incluyen las IVES de los hospitales que envían datos sobre las mismas.

DC: Defectos congénitos

\* 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.

### 3. Frecuencia al Nacimiento de una serie de Defectos Congénitos Seleccionados

En la [Tabla 4](#) se muestra la frecuencia al nacimiento para una serie de 33 DC seleccionados. Dicha frecuencia se ha fraccionado en los 3 períodos habitualmente considerados en este Informe de vigilancia epidemiológica, siendo el primero de ellos el período basal.

Para la selección de los defectos se han considerado los siguientes criterios: que su frecuencia basal fuera relativamente elevada al nacimiento, y/o la elevada morbi/mortalidad que generalmente llevan asociada. Se puede observar que algunos son defectos muy específicos, mientras que otros son más bien grupos de defectos, como las *cardiopatías/anomalías de los grandes vasos*, los *angiomas cutáneos*, los *defectos por reducción de extremidades*, o las *malposiciones de los pies*. Los defectos aparecen en la [Tabla 4](#) en un orden de frecuencia decreciente, conforme a los datos registrados en 2011, con el fin de tener en cuenta los datos más actuales. En la tabla se han marcado con un asterisco los defectos cuya frecuencia ha descendido de forma estadísticamente significativa a lo largo de los tres períodos considerados, y con dos asteriscos aquellos cuya frecuencia ha aumentado significativamente en los mismos períodos. Para facilitar la comparación de las frecuencias, tanto en el mismo período (al comparar varios defectos) como en períodos diferentes (al comparar las frecuencias del mismo defecto en distintos momentos), se ha incluido en la tabla, junto a cada cifra de frecuencia, su intervalo de confianza al 95%. Así, se puede inferir una diferencia estadísticamente significativa cuando dos intervalos de confianza no se imbrican.

**Tabla 4. Frecuencia global de 33 defectos congénitos diagnosticados durante los tres primeros días de vida, en tres períodos de tiempo: 1980-1985, 1986-2010 y 2011**

DEFECTO	1980-1985			1986-2010			2011		
	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)	3.647	16,10	(15,58-16,62)	118	13,59	(11,25-16,16)
Hipospadias * .....	692	18,10	(16,77-19,47)	3.213	14,18	(13,69-14,67)	107	12,33	(10,10-14,77)
Apéndice preauricular * .....	481	12,58	(11,48-13,73)	2.014	8,89	(8,50-9,28)	51	5,88	(4,37-7,60)
Micrognatia o retrognatia ...	246	6,43	(5,65-7,26)	1.254	5,53	(5,23-5,84)	51	5,88	(4,37-7,60)
Angiomas cutáneos * .....	501	13,10	(11,98-14,27)	1.944	8,58	(8,20-8,97)	45	5,18	(3,78-6,81)
Polidactilia/Polisindactilia									
postaxial (5º dedo) * .....	275	7,19	(6,37-8,07)	1.179	5,20	(4,91-5,50)	43	4,95	(3,58-6,55)
Síndrome de Down * .....	565	14,78	(13,58-16,02)	2.251	9,93	(9,53-10,35)	42	4,84	(3,49-6,41)
Nevus * .....	404	10,57	(9,56-11,62)	1.343	5,93	(5,61-6,25)	36	4,15	(2,90-5,61)
Reducción de extremidades * ..	272	7,11	(6,29-7,98)	1.226	5,41	(5,11-5,72)	34	3,92	(2,71-5,34)
Sindactilia * .....	301	7,87	(7,01-8,79)	952	4,20	(3,94-4,47)	33	3,80	(2,62-5,21)
Labio leporino±fisura paladar *	248	6,49	(5,70-7,32)	1.100	4,85	(4,57-5,15)	32	3,69	(2,52-5,07)
Fisura del paladar * .....	199	5,20	(4,51-5,95)	935	4,13	(3,87-4,40)	27	3,11	(2,05-4,39)
Pie zambo mayor (a) * .....	208	5,44	(4,73-6,20)	1.038	4,58	(4,31-4,86)	20	2,30	(1,41-3,56)
Polidactilia/Polisindactilia									
preaxial (1º dedo) .....	90	2,35	(1,89-2,86)	568	2,51	(2,30-2,72)	20	2,30	(1,41-3,56)
Agenesia renal unilateral ** ..	22	0,58	(0,36-0,84)	273	1,20	(1,07-1,35)	16	1,84	(1,05-2,99)
Hidrocefalia * .....	148	3,87	(3,27-4,52)	790	3,49	(3,25-3,73)	15	1,73	(0,97-2,85)
Anoftalmía o microftalmía * ...	94	2,46	(1,99-2,98)	334	1,47	(1,32-1,64)	14	1,61	(0,88-2,71)
Atresia/estenosis de ano/									
recto * .....	97	2,54	(2,06-3,07)	446	1,97	(1,79-2,16)	14	1,61	(0,88-2,71)
Anotia/Microtia (b) .....	68	1,78	(1,38-2,23)	321	1,42	(1,27-1,58)	12	1,38	(0,71-2,41)
Atresia/estenosis de esófago *	88	2,30	(1,85-2,81)	405	1,79	(1,62-1,97)	12	1,38	(0,71-2,41)
Resto Polidactilia/									
Polisindactilia .....	37	0,97	(0,68-1,30)	235	1,04	(0,91-1,17)	10	1,15	(0,55-2,12)
Espina bifida * .....	181	4,73	(4,07-5,45)	485	2,14	(1,95-2,34)	9	1,04	(0,47-1,97)
Microcefalia * .....	81	2,12	(1,68-2,60)	343	1,51	(1,36-1,68)	9	1,04	(0,47-1,97)
Otras malposiciones mayores									
del pie (a) * .....	168	4,39	(3,75-5,08)	476	2,10	(1,92-2,29)	9	1,04	(0,47-1,97)
Displasia renal .....	34	0,89	(0,62-1,21)	210	0,93	(0,81-1,06)	6	0,69	(0,25-1,50)
Onfalocelo * .....	65	1,70	(1,31-2,14)	185	0,82	(0,70-0,94)	5	0,58	(0,19-1,34)
Gastrosquisis .....	21	0,55	(0,34-0,81)	103	0,45	(0,37-0,55)	4	0,46	(0,13-1,18)
Hernia o agenesia									
diafragmática * .....	107	2,80	(2,29-3,35)	320	1,41	(1,26-1,57)	3	0,35	(0,07-1,01)
Agenesia renal bilateral * ...	22	0,58	(0,36-0,84)	66	0,29	(0,23-0,37)	2	0,23	(0,03-0,83)
Encefalocelo * .....	49	1,28	(0,95-1,67)	94	0,41	(0,34-0,50)	2	0,23	(0,03-0,83)
Genitales ambiguos * .....	41	1,07	(0,77-1,43)	156	0,69	(0,58-0,80)	2	0,23	(0,03-0,83)
Anencefalia * .....	178	4,65	(4,00-5,36)	153	0,68	(0,57-0,79)	1	0,12	(0,00-0,64)
Defecto de la pared									
corporal (c) * .....	13	0,34	(0,18-0,58)	25	0,11	(0,07-0,16)	0	0,00	(0,00-0,35)

LC Límites de confianza.

(a) Reductible/s pasivamente (mediante maniobras) o irreductible/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.

Los cinco defectos más frecuentes en 2011, entre los seleccionados que figuran en la **Tabla 4**, fueron: las *cardiopatías congénitas y anomalías de los grandes vasos* (que afectan a 13,59 de cada 10.000 nacimientos), el *hipospadias, apéndices preauriculares, micrognatia o retrognatia*, y los *angiomas cutáneos*. De los 33 defectos seleccionados, hay un total de 25 cuya frecuencia ha experimentado un descenso estadísticamente significativo a lo largo de los tres períodos considerados. Dicho descenso se ha producido, fundamentalmente, como consecuencia del impacto que sobre la frecuencia neonatal de DC están teniendo las IVE. Para ciertos defectos, dicho impacto puede ser directo, puesto que resulta de la IVE de una cierta proporción de gestaciones tras la detección del defecto en cuestión. Sería el caso de la *anencefalia*, o los defectos más graves por *reducción de extremidades*, entre otros muchos. Para otros defectos, sin embargo, el impacto de las IVE es indirecto, puesto que se produce por la interrupción de ciertas gestaciones en las que no se ha detectado prenatalmente el defecto considerado, sino otros a los que éste se asocia y que son más fácilmente detectables. Sería el caso de los *angiomas cutáneos*, los *nevus*, o la *anofthalmía/microftalmía*<sup>19</sup>, entre otros.

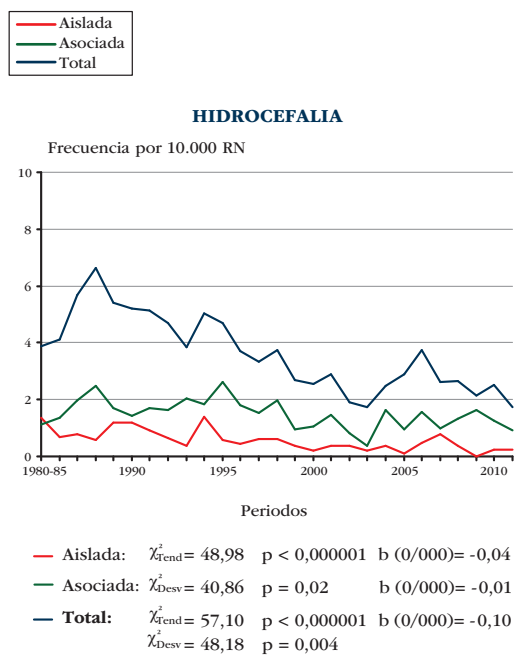
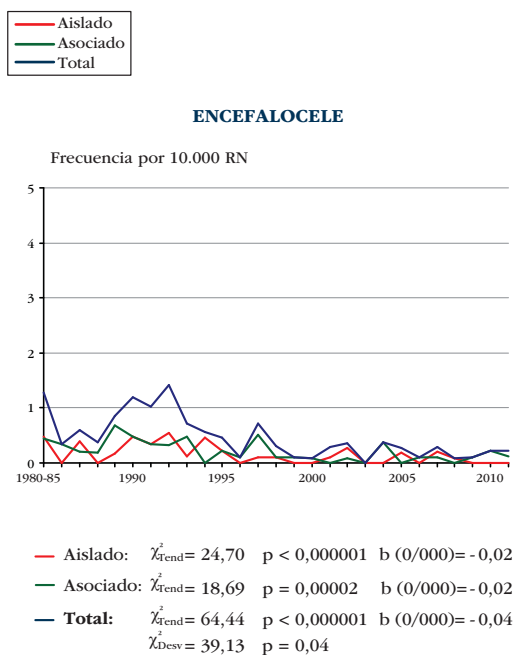
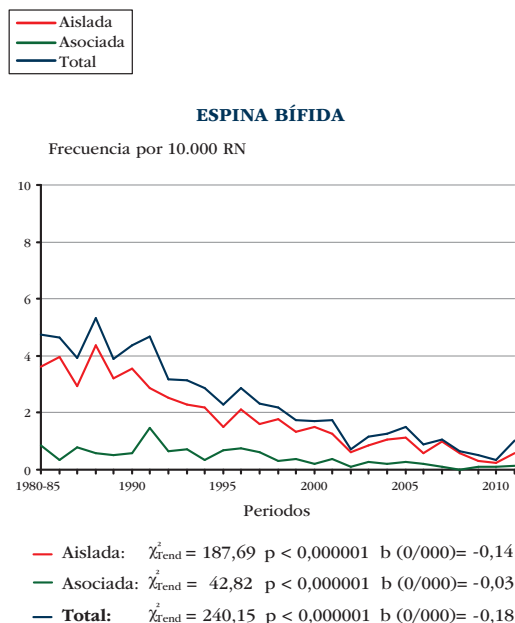
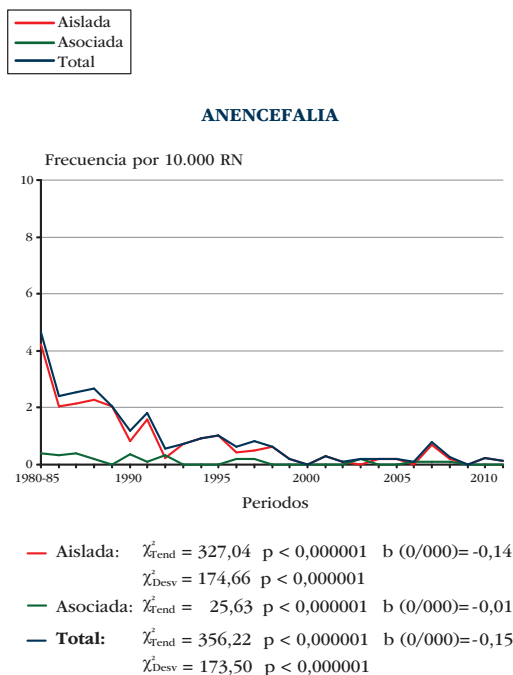
En la **Tabla 4** se puede apreciar también que además del amplio grupo de defectos para los que la frecuencia ha disminuido a lo largo del tiempo, hay dos cuya frecuencia ha aumentado de forma estadísticamente significativa. Este hallazgo es ya una constante en los últimos años, y afecta a las *cardiopatías y anomalías de los grandes vasos*, y la *agenesia renal unilateral*. En ambos casos el incremento es debido a la implantación de mejores sistemas de detección, tanto prenatales como postnatales, de modo que en la actualidad se pueden diagnosticar casos que hace años pasaban desapercibidos al nacimiento, por causar poca o ninguna sintomatología.

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

Éste es, quizá, el más clásico de los análisis en los informes de vigilancia epidemiológica. En este informe se viene mostrando el análisis secular de la frecuencia de un total de 16 defectos, que son los que habitualmente se vienen monitorizando en el ECEMC y en muchos otros programas de todo el mundo, no sólo para la vigilancia anual, sino también para la vigilancia trimestral que se lleva a cabo en el ECEMC, y sus actividades internacionales de vigilancia<sup>12,15</sup>. Para seleccionarlos se han tenido en cuenta, nuevamente, su frecuencia basal, relativamente elevada, y/o la elevada morbi-mortalidad que conllevan. Recordemos que la hipótesis de trabajo para este tipo de vigilancia es que si un determinado factor o agente introducido en nuestro medio produce un incremento en la frecuencia de DC (es decir, es un teratógeno), interesa que ese incremento sea detectado lo antes posible para que de su investigación resulte la identificación precoz del teratógeno que lo ha causado.

En la serie de **Gráficas 1** se ha incluido una gráfica con la distribución anual de cada uno de los 16 defectos seleccionados. Aunque las distribuciones son anuales, el primer punto de todas las gráficas incluye el período basal (años 1980-1985), de modo que la frecuencia registrada en el mismo sirve como referencia con la cual se pueden comparar las cifras registradas con posterioridad. Salvo para el síndrome de Down, en cada gráfica se incluyen tres distribuciones: a) el *total de casos*; b) los casos *aislados* (que sólo presentan el defecto analizado); y c) los casos en los que el defecto en cuestión aparece *asociado* a otros DC, sin que en esa constelación de defectos se haya podido identificar ningún síndrome conocido. Para el síndrome de Down se muestran las distribuciones de: a) el *total de casos*; b) los casos hijos de *madres de menos de 35 años*; y c) los casos hijos de *madres de más de 34 años*. Bajo cada una de las gráficas figuran los resultados del *análisis de regresión lineal* en los casos en que éstos han sido estadísticamente significativos.

Gráfica 1. Análisis secular de la frecuencia por 10.000 de los defectos congénitos seleccionados. Período estudiado: 1980 – 2011

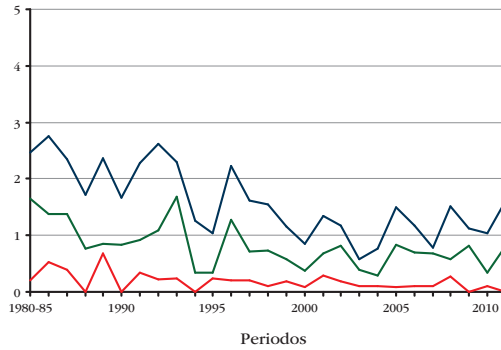


Gráfica 1. Análisis secular de la frecuencia por 10.000 de los defectos congénitos seleccionados. Período estudiado: 1980 – 2011 (cont.)

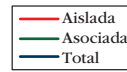


**ANOFTALMÍA / MICROFTALMÍA**

Frecuencia por 10.000 RN

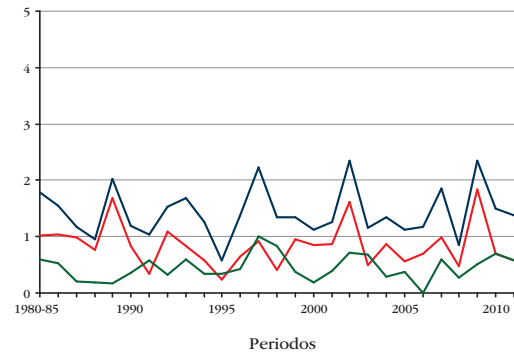


— Aislada:  $\chi^2_{Tend} = 5,18$   $p = 0,02$   $b(0/000) = -0,01$   
 — Asociada:  $\chi^2_{Tend} = 28,68$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,04$   
 — Total:  $\chi^2_{Tend} = 40,18$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,06$

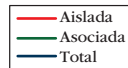


**ANOTIA / MICROTIA**

Frecuencia por 10.000 RN

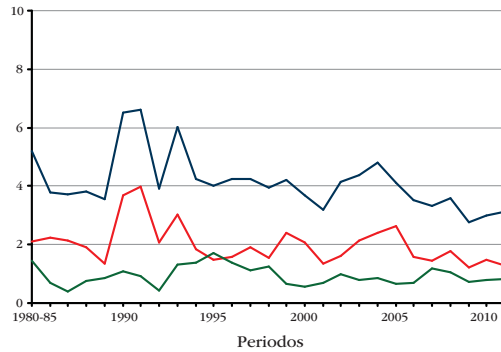


— Aislada:  $\chi^2_{Desv} = 41,79$   $p = 0,02$   $b(0/000) = -0,004$

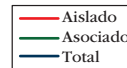


**FISURA DEL PALADAR**

Frecuencia por 10.000 RN

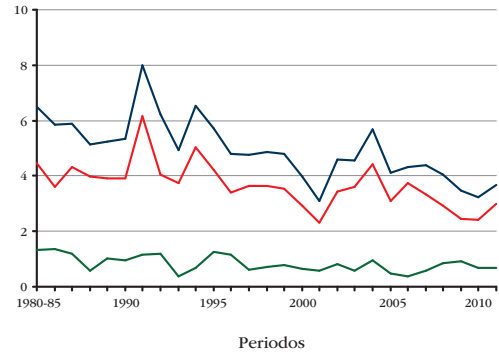


— Aislada:  $\chi^2_{Tend} = 8,47$   $p = 0,004$   $b(0/000) = -0,03$   
 $\chi^2_{Desv} = 45,27$   $p = 0,008$   
 — Asociada:  $\chi^2_{Tend} = 5,71$   $p = 0,02$   $b(0/000) = -0,02$   
 — Total:  $\chi^2_{Tend} = 23,36$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,07$



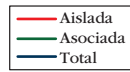
**LABIO LEPORINO ± FISURA DEL PALADAR**

Frecuencia por 10.000 RN

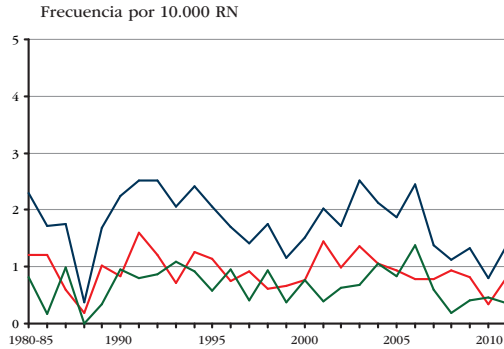


— Aislado:  $\chi^2_{Tend} = 21,53$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,07$   
 — Asociado:  $\chi^2_{Tend} = 13,02$   $p = 0,0003$   $b(0/000) = -0,02$   
 — Total:  $\chi^2_{Tend} = 45,20$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,11$

Gráfica 1. Análisis secular de la frecuencia por 10.000 de los defectos congénitos seleccionados. Período estudiado: 1980 – 2011 (cont.)



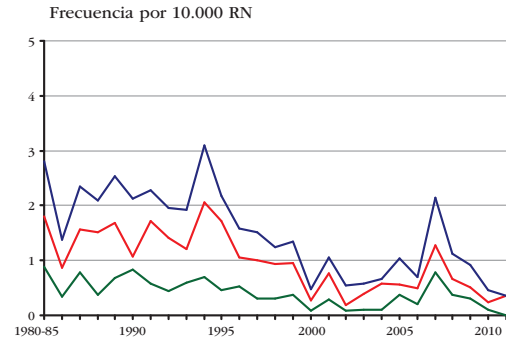
**ATRESIA/ESTENOSIS DE ESÓFAGO**



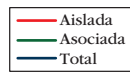
— Total:  $\chi^2_{\text{tend}} = 7,52$   $p = 0,006$   $b(0/000) = -0,03$



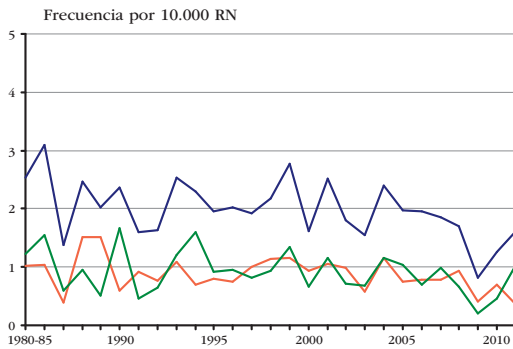
**HERNIA DIAFRAGMÁTICA**



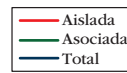
— Aislada:  $\chi^2_{\text{tend}} = 55,04$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,06$   
 — Asociada:  $\chi^2_{\text{tend}} = 25,85$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,02$   
 — Total:  $\chi^2_{\text{tend}} = 80,36$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,08$   
 $\chi^2_{\text{Desv}} = 42,23$   $p = 0,02$



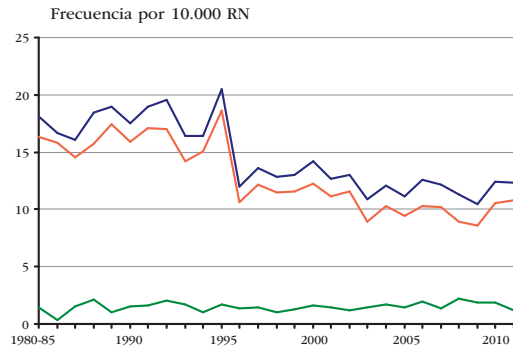
**ATRESIA/ESTENOSIS DE ANO/RECTO**



— Asociada:  $\chi^2_{\text{tend}} = 6,67$   $p = 0,01$   $b(0/000) = -0,02$   
 — Total:  $\chi^2_{\text{tend}} = 10,52$   $p = 0,001$   $b(0/000) = -0,03$

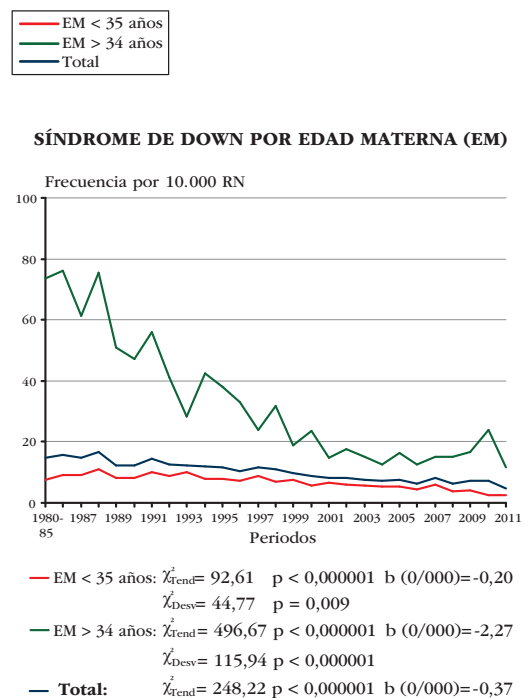
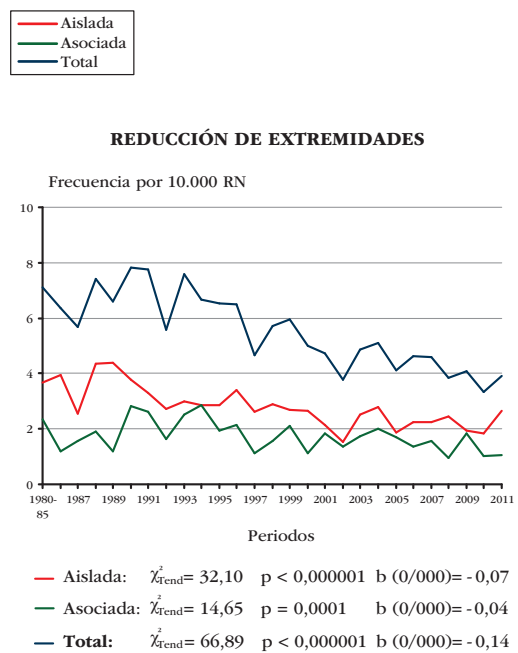
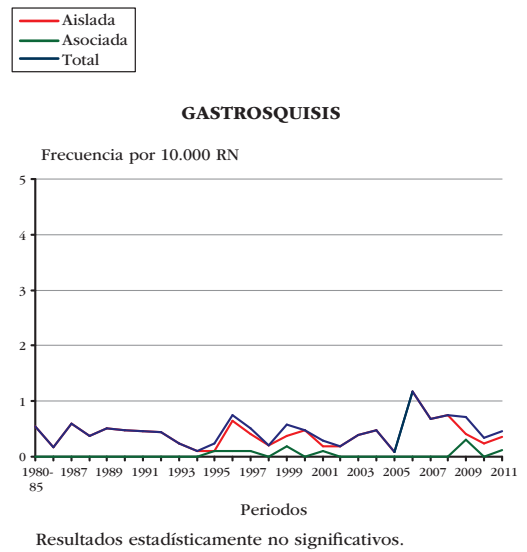
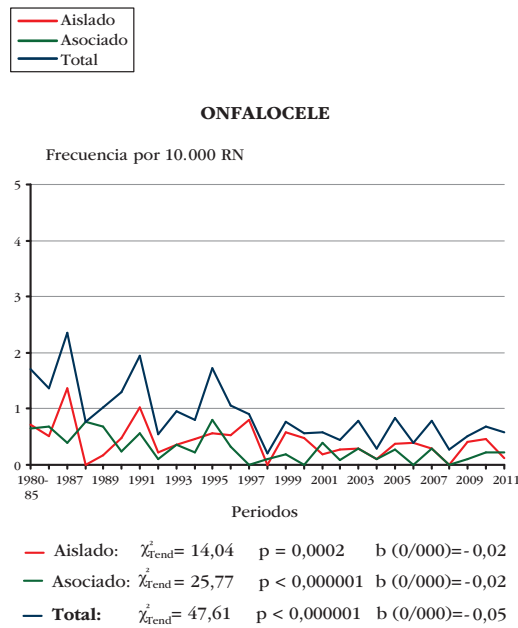


**HIPOSPADIAS**



— Aislada:  $\chi^2_{\text{tend}} = 145,08$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,32$   
 $\chi^2_{\text{Desv}} = 47,98$   $p = 0,004$   
 — Total:  $\chi^2_{\text{tend}} = 123,20$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = -0,31$   
 $\chi^2_{\text{Desv}} = 48,17$   $p = 0,004$

Gráfica 1. Análisis secular de la frecuencia por 10.000 de los defectos congénitos seleccionados. Período estudiado: 1980 – 2011 (cont.)



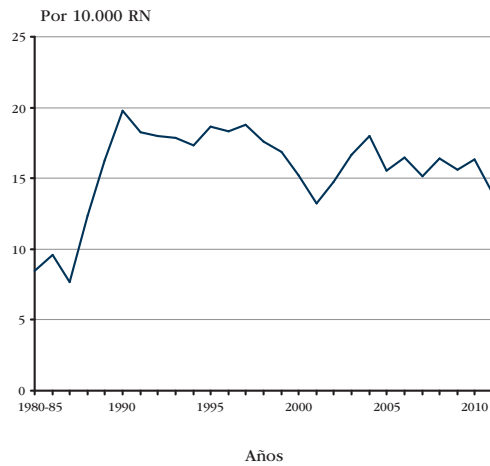
En todas las gráficas en las que ha habido una tendencia estadísticamente significativa, ésta ha sido de descenso, como se deduce del valor negativo de “b”, la pendiente de la recta de regresión a la que se ajusta cada distribución. Considerando la frecuencia global de los 16 defectos estudiados, el descenso ha sido estadísticamente significativo para 14 de ellos. Para 10 de los defectos, la frecuencia ha disminuido significativamente tanto para los casos que presentan el defecto *aislado*, como para los *asociados* a otros DC, y en lo que se refiere al síndrome de Down, el descenso afecta no sólo al grupo de madres añosas, sino a todos los grupos de edad materna. Como ya se ha comentado, estos descensos son atribuibles, fundamentalmente, al impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal.

Teniendo en cuenta la magnitud del valor absoluto de “b”, el descenso más acusado se ha registrado en la frecuencia de *síndrome de Down*, que globalmente ha disminuido a razón de 3,7 casos menos cada año por cada 100.000 nacimientos, y es especialmente notable el descenso registrado en el grupo de madres de más de 34 años, en el que cada año han nacido un promedio de 22,7 casos menos de síndrome de Down por cada 100.000 nacimientos. Estos marcados descensos son resultado de la implantación de planes de detección del síndrome de Down específicamente dirigidos al estrato de madres añosas, en el que es ampliamente conocido que es mayor el riesgo de tener un hijo con el síndrome, pero también a la utilización de determinados marcadores ecográficos propios del mismo, que facilita la detección de los casos en todos los estratos de edad materna.

Hay que señalar que, entre los descensos detectados, varios no han sido lineales, como se deduce del valor estadísticamente significativo asociado a la  $\chi^2_{\text{DES.}}$ , que indica que la distribución no se ajusta al modelo lineal de regresión, y ello puede ocurrir, bien porque ha habido oscilaciones a lo largo del tiempo, o bien porque la distribución se parece más a una parábola que a una recta debido a que el descenso no se ha producido siempre al mismo ritmo, sino que en determinados momentos ha sido más acusado. Es lo que ha ocurrido para la frecuencia global de *anencefalia*, *encefalocele*, *hidrocefalia*, *hernia diafragmática*, e *hipospadias* (Gráficas 1). Para la *anencefalia* hubo un acusado descenso en los primeros años tras la aprobación de la primera ley de despenalización del aborto, lo que tiene su lógica, puesto que la anencefalia se diagnostica de forma relativamente sencilla y muy precozmente, y como además los recién nacidos con anencefalia no tienen posibilidades de supervivencia posterior, la interrupción de la gestación en estos casos es la elección más frecuente, por lo que ya hace muchos años se registran muy pocos casos entre los nacimientos. La explicación para la falta de ajuste al modelo lineal en el caso del *encefalocele* y la *hernia diafragmática*, han sido las oscilaciones que ha sufrido su frecuencia a lo largo del tiempo (Gráficas 1). En el caso de la *hidrocefalia*, la situación ha sido distinta, ya que la mejora de los métodos de detección tanto prenatal como postnatal ha tenido varias consecuencias sobre su frecuencia; por una parte, ha aumentado el número de casos en los que se ha podido diagnosticar, y eso incide sobre la frecuencia aumentándola; pero por otra parte, si se detectan más casos, también aumenta el número de gestaciones en las que puede plantearse la interrupción del embarazo, y ello produciría un descenso de la frecuencia. Por tanto, la frecuencia de hidrocefalia que se registra al nacimiento es el resultado del balance entre esas dos influencias opuestas, y como se puede apreciar en la gráfica, hasta 1988 la frecuencia aumentó (es decir, que dominó la influencia del diagnóstico de más casos), y posteriormente, aunque con oscilaciones, la frecuencia ha ido disminuyendo (lo que denota un dominio del impacto de las IVE). Por lo que se refiere al *hipospadias*, su distribución anual ha sido un tanto peculiar, ya que su frecuencia se mantuvo más o menos estable hasta 1995, y tras registrar en dicho año un valor máximo, sufrió una caída drástica en 1996 para mantenerse luego también estable en ese nuevo nivel que adquirió en 1996; esta distribución y sus posibles causas fueron analizadas muy exhaustivamente, y no se pudo encontrar una explicación, y los resultados de ese análisis se plasmaron en un trabajo publicado en 2004 en una prestigiosa revista en esta área<sup>20</sup>.

Teniendo en cuenta que para la elaboración de este Informe se han agregado los datos registrados en el año 2011, interesa fijar la atención en la frecuencia registrada en dicho año, para observar la evolución más reciente de la misma. En ese sentido, pueden llamar la atención los incrementos registrados en 2011 para la frecuencia global de *espina bífida*, *anoftalmía/microftalmía*, *atresia/estenosis de esófago*, y *atresia/estenosis de ano/recto*, así como para los casos aislados de *labio leporino (con o sin fisura del paladar)* y *defectos por reducción de extremidades*, y los casos asociados de *atresia/estenosis de ano/recto*. Sin embargo, para todos estos defectos se ha podido comprobar que la frecuencia registrada en 2011 no difiere de forma estadísticamente significativa de la registrada en el año anterior. Por otra parte, se han revisado minuciosamente las historias de los casos registrados en dicho año con esos DC, y aunque llama la atención que en 4 de los 6 casos con espina bífida que no tenían síndromes conocidos, la madre no había tomado ácido fólico preconcepcionalmente (lo cual refleja la necesidad de campañas que favorezcan la implantación general de esta práctica), para el resto de los defectos no se ha detectado en las historias ningún indicio de causalidad que pudiera haber aparecido o variado en el año 2011 dando lugar a un incremento de la frecuencia. No obstante, se mantendrán estos hallazgos bajo vigilancia para observar su evolución posterior.

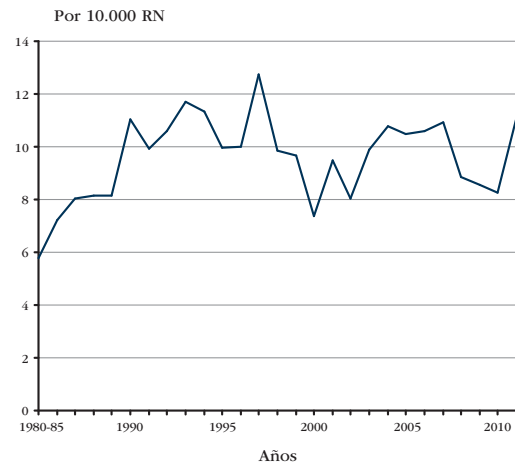
Así pues, la tónica general, como se viene apreciando a lo largo de este Informe, es de descenso a lo largo del tiempo. Sin embargo, para algunos defectos, como los ya comentados en la [Tabla 4](#), lo que se ha observado ha sido un incremento global a lo largo del período considerado, debido a la mejora y generalización de los métodos diagnósticos no invasivos, tanto prenatales como postnatales. Así, en la [Gráfica 2](#) se puede observar la distribución anual de la frecuencia de los *defectos congénitos cardiovasculares*, y en la [Gráfica 3](#) la de los *defectos renales (excluyendo la agenesia renal bilateral)* y de la *vía urinaria*, que son el mejor ejemplo de ese tipo de evolución. Ambas distribuciones comparten ciertas características: hubo un incremento progresivo de la frecuencia hasta principios de los años 90, y posteriormente, aun con oscilaciones, la distribución ha seguido una evolución bastante estable alrededor del valor de frecuencia que alcanzó entonces. Puede llamar la atención el repunte en la frecuencia de defectos renales y de la vía urinaria ([Gráfica 3](#)) registrado en el año 2011. Sin embargo, dicha frecuencia no difiere de forma estadísticamente significativa de la registrada el año anterior (aunque obviamente se mantendrá bajo especial vigilancia esta frecuencia cuando se terminen de agregar los datos del año 2012). Siempre hay que tener en cuenta que la incorporación de nuevos hospitales a la red del ECEMC, puede introducir ciertas modificaciones de las frecuencias globales. Las distribuciones de ambos grupos de defectos, mostradas en las [Gráficas 2 y 3](#), son resultado (como se explicó en el caso de la *hidrocefalia*, al comentar las [Gráficas 1](#)) del balance de dos tendencias opuestas: el incremento de la frecuencia que resulta de la detección de un mayor número de casos, como consecuencia de la disponibilidad y uso de mejores métodos diagnósticos, y por otra, el descenso de la frecuencia neonatal al que da lugar la interrupción de una cierta proporción de gestaciones tras el diagnóstico prenatal de este tipo de defectos. Hasta principios de la década de los años 90 tuvo una mayor influencia la primera de estas dos tendencias, y desde entonces se mantiene un equilibrio entre ambas.

**Gráfica 2. Distribución anual de la frecuencia neonatal de defectos congénitos cardiovasculares**

Prueba de tendencia lineal:

$$\chi^2_{\text{tend}} = 48,30 \quad p < 0,000001 \quad b(0/000) = 0,20$$

$$\chi^2_{\text{Desv}} = 169,62 \quad p < 0,000001$$

**Gráfica 3. Distribución anual de la frecuencia neonatal de defectos congénitos renales (exc. agenesis renal bilateral) y de la vía urinaria**

Prueba de tendencia lineal:

$$\chi^2_{\text{tend}} = 22,51 \quad p < 0,000001 \quad b(0/000) = 0,11$$

$$\chi^2_{\text{Desv}} = 82,06 \quad p < 0,000001$$

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

La posibilidad de analizar en el ECEMC la frecuencia de forma combinada, en el tiempo y en el espacio, permite conocer la distribución temporal en cada Comunidad Autónoma. Por otra parte, dada la uniformidad metodológica, también se puede efectuar la comparación de esas distribuciones temporales en las distintas Autonomías, lo que ofrece un panorama general que hace posible inferir si la distribución geográfica ha sido heterogénea en los períodos considerados. Esa heterogeneidad puede ser la base para la investigación etiológica, en la búsqueda de factores que hayan podido incrementar la frecuencia de forma diferencial según las áreas. Además, conocer las diferencias geográficas, aparte de ser útil para una adecuada distribución de los recursos asistenciales, puede ser útil para la priorización de planes o estrategias locales de prevención de los DC.

En las **Tablas 5 a 10** se han incluido las distribuciones témporo-espaciales de los 18 defectos que se someten cada año a este tipo de análisis. Como siempre, cada tabla incluye 3 defectos, y para cada defecto se ofrece la frecuencia global y por Comunidades Autónomas en los tres períodos que se vienen considerando: 1980-85, 1986-2010, y 2011. Para el análisis temporal global y en cada Autonomía (análisis horizontal de los datos) se ha aplicado la *prueba de tendencia lineal* (ji-cuadrado con un grado de libertad) y los resultados estadísticamente significativos se han marcado con un asterisco junto a la frecuencia registrada en 2011. Para la comparación geográfica en cada período (análisis vertical de los datos) se ha aplicado la *prueba de homogeneidad geográfica* (ji-cuadrado con k-1 grados de libertad, donde k es el número de Comunidades que han aportado datos en cada período), y los resultados significativos de la misma se han señalado con un signo “+” en la línea inferior de la tabla.

Por lo que se refiere a la **frecuencia global de cada defecto**, que aparece en negrita en la parte inferior de las **Tablas 5 a 10**, en la línea de “Total”, en ninguno se ha registrado un incremento a lo largo de los períodos considerados, y sin embargo, ha disminuido de forma estadísticamente significativa la frecuencia neonatal de 16 de los 18 defectos considerados (todos salvo *anotia/microtia* y *gastrosquisis*). Tales descensos son

esencialmente atribuibles al impacto de las IVE sobre la frecuencia al nacimiento, bien de forma directa (tras el diagnóstico prenatal del defecto estudiado), o indirecta (tras el diagnóstico de otras alteraciones a las que se asocia el defecto en cuestión).

En lo que respecta al **análisis temporal por Comunidades Autónomas**, se puede apreciar en las **Tablas 5 a 10** que los descensos globales a los que se ha hecho referencia en el párrafo anterior, son también objetivables y estadísticamente significativos en muchas Autonomías. Se ha registrado, sin embargo, un incremento significativo de la frecuencia de *anencefalia* en Aragón (**Tabla 5**). Dicho incremento es atribuible al nacimiento de un caso que procedía del *Hospital General San Jorge*, de Huesca, y en cuya historia no se ha encontrado indicio alguno de causalidad que pudiera considerarse circunscrito a esa Comunidad Autónoma.

**Tabla 5. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo**

AUTONOMÍA	Anencefalia			Espina bífida			Encefalocele		
	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011
Andalucía .....	4,54	0,69	0,00 *	3,78	2,28	1,94	1,01	0,42	0,00
Aragón .....	—	0,56	6,60**	—	1,94	0,00	—	0,00	0,00
P. de Asturias .....	3,89	0,23	0,00 *	1,94	0,90	2,88	1,94	0,00	0,00 *
Islas Baleares (a) .....	0,00	0,62	0,00	13,42	1,24	0,00 *	0,00	0,00	0,00
Canarias (b) .....	0,00	0,00	0,00	3,21	2,03	0,00	6,43	0,25	0,00 *
Cantabria .....	—	0,00	0,00	—	1,72	0,00	—	0,19	0,00
Castilla-La Mancha ...	5,08	1,00	0,00 *	4,14	2,36	2,53 *	1,32	0,50	0,00 *
Castilla y León .....	4,36	1,08	0,00 *	4,76	2,27	0,00 *	1,39	0,49	0,00 *
Cataluña .....	5,61	0,40	0,00 *	5,89	1,72	0,00 *	1,68	0,22	0,00 *
Com. Valenciana .....	3,54	0,36	0,00 *	2,53	1,45	0,77	0,51	0,47	0,77
Extremadura .....	1,89	0,92	0,00	2,84	1,17	4,21	0,95	0,25	0,00
Galicia .....	4,28	0,85	0,00 *	5,99	2,71	0,00 *	1,71	0,34	0,00 *
La Rioja .....	6,28	0,31	0,00 *	5,49	1,26	0,00 *	0,78	0,31	0,00
Com. de Madrid .....	4,81	0,85	0,00 *	3,21	2,08	0,00	1,60	0,64	1,84
Región de Murcia ....	7,08	0,81	0,00 *	8,85	3,30	0,00 *	1,77	0,61	0,00
Com. Foral Navarra ..	3,85	0,31	— *	7,07	1,53	— *	0,64	0,92	—
País Vasco .....	5,05	0,48	0,00 *	4,27	2,47	0,00 *	0,78	0,32	0,00
Andorra .....	—	0,00	—	—	0,00	—	—	0,00	—
<b>TOTAL</b>	<b>4,65</b>	<b>0,68</b>	<b>0,12 *</b>	<b>4,73</b>	<b>2,14</b>	<b>1,04 *</b>	<b>1,28</b>	<b>0,41</b>	<b>0,23 *</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	8,53	29,98	56,26	18,58	38,86	13,70	11,50	16,95	9,34
p < 0,05: .....	—	+	+	—	+	—	—	—	—

\* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

\*\* Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a) En 2011, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2011, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

Tabla 6. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Hidrocefalia			Anotalmía o Microftalmía			Anotia/Microtia (c)		
	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011
Andalucía .....	4,28	2,93	0,97	2,52	1,20	2,91	1,51	1,43	2,91
Aragón .....	—	3,06	0,00	—	1,11	6,60	—	2,22	6,60
P. de Asturias .....	3,89	3,84	8,65	1,94	1,13	2,88	0,00	0,68	0,00
Islas Baleares (a) .....	4,47	2,80	0,00	0,00	0,62	0,00	0,00	2,18	0,00
Canarias (b) .....	3,21	5,32	0,00	6,43	1,77	6,48	0,00	1,01	0,00
Cantabria .....	—	3,05	0,00	—	0,57	0,00	—	1,34	0,00
Castilla-La Mancha ..	2,64	4,11	2,53	2,82	1,86	0,84	1,69	1,68	0,84
Castilla y León .....	3,57	4,55	0,96	4,17	2,71	0,00 *	2,38	1,62	0,00
Cataluña .....	4,21	3,85	0,00	0,84	0,80	1,02	2,24	1,24	1,02
Com. Valenciana .....	3,04	2,96	4,63	3,54	1,30	1,54	1,01	1,04	3,09
Extremadura .....	3,78	2,91	2,10	5,67	1,17	0,00 *	1,89	1,33	0,00
Galicia .....	4,50	2,37	0,00 *	1,28	1,36	0,00	1,50	1,27	0,00
La Rioja .....	3,92	0,94	0,00 *	0,78	0,00	17,21	0,78	1,26	0,00
Com. de Madrid .....	4,81	3,84	0,00	4,01	2,08	0,00 *	1,60	1,12	3,68
Región de Murcia .....	2,66	3,19	0,00	0,00	1,77	2,46	2,66	1,77	0,00
Com. Foral Navarra ..	3,85	3,05	—	3,21	0,92	—	2,57	1,53	—
País Vasco .....	4,47	3,43	0,00	1,36	0,96	2,51	1,94	1,52	0,00
Andorra .....	—	5,01	—	—	0,00	—	—	2,51	—
<b>TOTAL</b>	<b>3,87</b>	<b>3,49</b>	<b>1,73 *</b>	<b>2,46</b>	<b>1,47</b>	<b>1,61 *</b>	<b>1,78</b>	<b>1,42</b>	<b>1,38</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	4,85	35,53	22,84	30,25	51,68	22,15	6,24	14,12	14,69
p<0,05: .....	-	+	-	+	+	-	-	-	-

\* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2011, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2011, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

(c) 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 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Fisura paladar			Labio leporino ± fisura paladar			Hernia diafragmática		
	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011
Andalucía .....	3,78	4,20	6,78	8,06	4,01	1,94 *	2,52	1,16	0,00 *
Aragón .....	—	3,89	0,00	—	3,33	6,60	—	0,83	0,00
P. de Asturias .....	1,94	5,42	0,00	5,83	5,65	0,00	9,72	1,13	0,00 *
Islas Baleares (a) .....	0,00	4,66	0,00	4,47	3,42	2,86	0,00	0,31	0,00
Canarias (b) .....	3,21	3,80	3,24	9,64	5,70	12,97	3,21	1,65	0,00
Cantabria .....	—	4,01	0,00	—	6,30	16,72	—	0,57	0,00
Castilla-La Mancha ..	7,16	4,69	0,84 *	4,52	5,12	0,84	2,82	1,32	1,69 *
Castilla y León .....	3,77	4,22	3,84	8,33	5,25	4,79 *	3,77	2,11	0,00 *
Cataluña .....	3,93	4,86	3,06	8,14	5,22	3,06 *	1,96	1,86	0,00
Com. Valenciana .....	4,05	3,16	3,09	3,54	4,15	3,09	2,02	0,83	0,77
Extremadura .....	6,62	5,08	2,10	5,67	4,83	4,21	3,78	1,33	0,00 *
Galicia .....	6,64	3,56	0,00 *	5,14	4,32	43,96	1,93	1,70	0,00
La Rioja .....	7,06	1,89	0,00 *	5,49	4,72	0,00	3,92	1,26	0,00
Com. de Madrid .....	4,41	2,88	1,84	7,22	5,12	3,68	2,01	0,96	0,00
Región de Murcia .....	5,31	4,15	0,00	7,97	5,49	7,37	2,66	1,77	0,00
Com. Foral Navarra ..	3,21	3,97	—	7,07	3,97	—	5,78	2,14	— *
País Vasco .....	6,61	4,55	12,54	6,22	4,47	2,51	2,14	1,60	0,00
Andorra .....	—	2,51	—	—	0,00	—	—	0,00	—
<b>TOTAL</b>	<b>5,20</b>	<b>4,13</b>	<b>3,11 *</b>	<b>6,49</b>	<b>4,85</b>	<b>3,69 *</b>	<b>2,80</b>	<b>1,41</b>	<b>0,35 *</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	18,04	27,09	22,86	14,48	20,44	37,61	21,11	30,21	8,99
p<0,05: .....	-	-	-	-	-	+	-	+	-

\* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2011, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2011, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

Tabla 8. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Atresia/estenosis de esófago			Atresia/estenosis de ano/recto			Agenesia renal bilateral		
	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011
Andalucía .....	3,78	1,58	1,94 *	2,77	2,08	0,97	0,00	0,19	0,00
Aragón .....	—	1,94	0,00	—	0,56	0,00	—	0,00	0,00
P. de Asturias .....	1,94	2,94	5,77	7,77	1,35	2,88 *	1,94	0,45	0,00
Islas Baleares (a) .....	4,47	2,18	0,00	8,95	3,11	0,00	0,00	0,00	0,00
Canarias (b) .....	12,85	3,17	9,72	0,00	2,41	0,00	0,00	0,13	0,00
Cantabria .....	—	1,72	0,00	—	0,76	0,00	—	0,00	0,00
Castilla-La Mancha ..	1,88	2,22	0,00	3,01	1,97	0,84	0,19	0,29	0,00
Castilla y León .....	2,58	1,95	1,92	2,38	2,11	0,96	0,99	0,60	0,00
Cataluña .....	2,81	1,37	0,00 *	2,81	1,86	1,02	1,12	0,35	0,00 *
Com. Valenciana .....	1,52	1,14	0,77	1,01	1,40	2,32	0,51	0,16	0,77
Extremadura .....	0,95	2,00	0,00	1,89	2,50	8,42	0,95	0,33	2,10
Galicia .....	1,28	2,29	0,00	2,78	2,80	0,00	0,43	0,17	0,00
La Rioja .....	0,78	0,94	0,00	7,06	0,94	0,00 *	0,78	0,00	0,00
Com. de Madrid .....	2,81	1,39	1,84	0,40	1,55	0,00	0,00	0,27	0,00
Región de Murcia .....	0,89	1,69	2,46	2,66	2,30	2,46	0,89	0,50	0,00
Com. Foral Navarra ..	4,50	1,83	—	2,57	2,14	—	0,64	0,61	—
País Vasco .....	1,55	1,68	0,00	1,55	2,08	2,51	0,78	0,16	0,00 *
Andorra .....	—	2,51	—	—	0,00	—	—	0,00	—
<b>TOTAL</b>	<b>2,30</b>	<b>1,79</b>	<b>1,38 *</b>	<b>2,54</b>	<b>1,97</b>	<b>1,61 *</b>	<b>0,58</b>	<b>0,29</b>	<b>0,23 *</b>
Chi²(k-1): .....	30,81	27,75	26,69	29,52	26,54	18,40	11,56	20,40	10,48
p<0,05: .....	+	+	+	+	-	-	-	-	-

\* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2011, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2011, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

Tabla 9. Frecuencia por 10.000 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Onfalocele			Gastrosquisis			Defecto de pared corporal (c)		
	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011
Andalucía .....	0,50	0,85	0,00	1,26	0,35	0,97	0,50	0,04	0,00 *
Aragón .....	—	1,39	6,60	—	0,00	0,00	—	0,00	0,00
P. de Asturias .....	0,00	0,68	0,00	1,94	0,00	0,00 *	0,00	0,00	0,00
Islas Baleares (a) .....	0,00	0,00	0,00	0,00	0,31	0,00	4,47	0,00	0,00 *
Canarias (b) .....	0,00	0,89	0,00	0,00	2,53	3,24	0,00	0,00	0,00
Cantabria .....	—	0,57	0,00	—	0,38	0,00	—	0,00	0,00
Castilla-La Mancha ..	2,45	0,89	1,69 *	0,38	0,47	0,84	0,19	0,14	0,00
Castilla y León .....	2,58	1,08	0,96 *	0,40	0,32	0,96	0,40	0,16	0,00
Cataluña .....	0,28	0,53	0,00	0,56	0,35	0,00	0,00	0,22	0,00
Com. Valenciana .....	0,00	0,57	0,00	0,51	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00
Extremadura .....	1,89	1,67	2,10	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia .....	1,93	0,93	0,00	0,64	0,59	0,00	0,21	0,25	0,00
La Rioja .....	3,14	0,31	0,00 *	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Com. de Madrid .....	1,20	0,75	0,00	0,00	0,21	0,00	0,00	0,27	0,00
Región de Murcia .....	2,66	0,88	0,00	0,00	0,73	0,00	0,00	0,15	0,00
Com. Foral Navarra ..	1,28	0,92	—	1,28	0,00	— *	0,64	0,00	—
País Vasco .....	2,53	0,40	0,00 *	0,58	0,56	0,00	0,78	0,00	0,00 *
Andorra .....	—	0,00	—	—	0,00	—	—	0,00	—
<b>TOTAL</b>	<b>1,70</b>	<b>0,82</b>	<b>0,58 *</b>	<b>0,55</b>	<b>0,45</b>	<b>0,46</b>	<b>0,34</b>	<b>0,11</b>	<b>0,00 *</b>
Chi²(k-1): .....	21,66	25,22	17,62	11,16	98,32	9,05	19,99	19,55	0,00
p<0,05: .....	-	-	-	-	+	-	-	-	-

\* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2011, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2011, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

(c) 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 RN por Comunidades Autónomas y tres periodos de tiempo

AUTONOMÍA	Reducción de extremidades			Síndrome de Down			Hipospadias		
	1980-1985	1986	2011	1980-1985	1986-2010	2011	1980-1985	1986-2010	2011
Andalucía .....	6,80	4,94	4,84	15,37	12,19	8,72	12,35	14,16	12,59
Aragón .....	—	4,45	6,60	—	9,17	0,00	—	7,22	0,00
P. de Asturias .....	5,83	6,10	2,88	23,32	10,84	2,88 *	33,04	16,71	25,96
Islas Baleares (a) .....	8,95	2,80	0,00	4,47	8,70	0,00	22,37	15,54	2,86 *
Canarias (b) .....	12,85	5,70	6,48	12,85	8,87	3,24	16,07	7,09	6,48
Cantabria .....	—	4,96	0,00	—	9,73	0,00	—	26,53	50,17
Castilla-La Mancha ..	7,34	6,69	4,22	15,63	11,52	4,22 *	19,02	15,60	10,12 *
Castilla y León .....	5,95	7,53	2,88	14,68	10,94	5,75 *	11,51	14,57	15,34
Cataluña .....	8,14	5,04	1,02 *	16,55	7,47	7,15 *	22,44	16,53	17,35 *
Com. Valenciana .....	5,57	3,94	6,18	10,63	6,43	6,18	19,23	9,91	10,81 *
Extremadura .....	0,95	6,08	6,31	15,13	9,41	4,21 *	17,02	17,90	12,63
Galicia .....	8,13	3,65	21,98 *	12,63	7,04	0,00 *	20,12	13,06	21,98 *
La Rioja .....	11,77	2,83	17,21 *	12,55	7,24	0,00	24,32	19,19	34,42
Com. de Madrid .....	5,22	5,55	1,84	16,45	11,69	0,00 *	15,65	11,58	7,36
Región de Murcia ....	7,97	5,11	2,46	22,13	11,48	2,46 *	16,82	17,01	7,37
Com. Foral Navarra ..	8,99	7,93	—	14,78	15,56	—	28,91	13,12	— *
País Vasco .....	7,19	5,51	2,51	13,60	7,98	5,02 *	18,07	7,50	10,03 *
Andorra .....	—	5,01	—	—	0,00	—	—	10,03	—
<b>TOTAL</b>	<b>7,11</b>	<b>5,41</b>	<b>3,92 *</b>	<b>14,78</b>	<b>9,93</b>	<b>4,84 *</b>	<b>18,10</b>	<b>14,18</b>	<b>12,33 *</b>
Chi <sup>2</sup> (k-1): .....	16,30	54,58	14,96	14,66	105,80	11,85	45,02	219,30	25,68
p<0,05: .....	-	+	-	-	+	-	+	+	+

\* Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

(a) En 2011, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b) En 2011, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

En cuanto al **análisis de homogeneidad geográfica por períodos**, la tónica general es de homogeneidad en el período basal, heterogeneidad en el período que le sigue, y homogeneidad en los datos más recientes, correspondientes al año 2011. La heterogeneidad en el período intermedio (analizada en informes previos de vigilancia epidemiológica<sup>21</sup>) responde fundamentalmente al diferente impacto de las IVE en las diversas Comunidades, y a la implantación progresiva de programas especiales de diagnóstico prenatal en las distintas Autonomías. En 2011 se ha observado heterogeneidad geográfica para las distribuciones de los siguientes defectos: *anencefalia*, *labio leporino (con o sin paladar hendido)*, *atresia/estenosis de esófago*, e *hipospadias*. Se ha estudiado detalladamente dicha heterogeneidad geográfica, y éstas han sido las conclusiones:

- *Anencefalia* (Tabla 5): La heterogeneidad observada en 2011 viene determinada por el registro de un único caso en Aragón (lo que puede considerarse dentro de la normalidad), mientras que en el resto de las Comunidades Autónomas no se registraron recién nacidos con anencefalia. Como ya se ha indicado, éste es un defecto fácilmente detectable en etapas muy precoces de la gestación, y los casos afectados no tienen posibilidades de supervivencia postnatal, por lo que tras detectarse esta alteración del desarrollo en el feto, la IVE es la opción más generalizada.
- *Labio leporino (con o sin paladar hendido)* (Tabla 7): En este caso, la distribución geográfica resultó ser heterogénea en 2011 debido a la alta frecuencia observada en Galicia en dicho año. En Galicia se registraron 2 casos con labio leporino, que eran clínicamente diferentes, puesto que uno presentaba el defecto aislado sin paladar hendido, mientras que el otro tenía también fisura palatina y tenía antecedentes familiares de labio leporino, sospechándose en el niño el síndrome de Van der Woude. Por ello, este acúmulo de casos pierde valor como alarma epidemiológica.

- *Atresia/estenosis de esófago (Tabla 8)*: Se ha podido comprobar que la heterogeneidad geográfica observada en 2011 es atribuible a la frecuencia relativamente elevada registrada en Canarias, donde en dicho año nacieron 3 casos, todos de la isla de Tenerife, puesto que el único hospital canario que participa en el ECEMC en la actualidad es el Hospital Universitario Ntra. Sra. de La Candelaria. Dos de los 3 casos tenían fístula esofágica, pero ninguno presentaba otras alteraciones del desarrollo asociadas. En sus historias no se identificaron factores comunes locales. No obstante, se mantendrá este hallazgo bajo vigilancia en futuros análisis.
- *Hipospadias (Tabla 10)*: Su distribución por Comunidades resultó ser heterogénea en 2011 debido a la frecuencia relativamente elevada registrada en Cantabria en dicho año. Tras examinar detalladamente las historias de los 3 casos procedentes de esa Autonomía, no se han encontrado en ellos indicios de causalidad que pudieran estar circunscritos a esa área geográfica. Los 3 tenían el defecto aislado (que es la presentación clínica más frecuente entre los casos con hipospadias), y se trataba de hipospadias balánico (que es la forma más leve y frecuente del mismo). También se ejercerá una especial vigilancia para la evolución de la frecuencia de este defecto en esa área y las Comunidades adyacentes.

## 6. Análisis de la procedencia y etnia de los padres

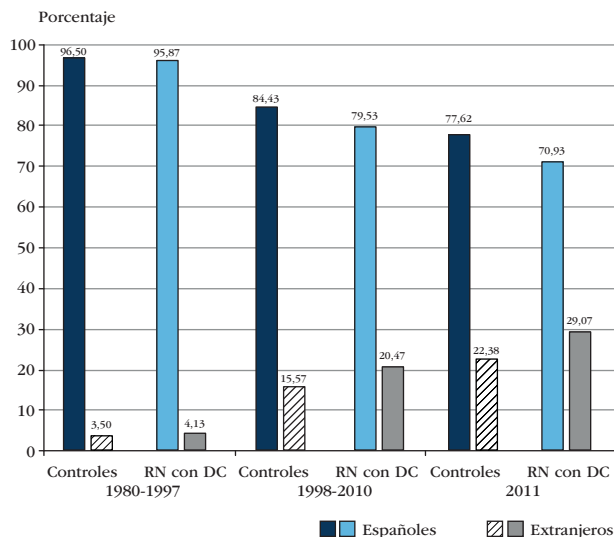
Finalmente, interesa llamar la atención sobre un hecho social que sin duda está influyendo sobre la frecuencia de DC en nuestro país: la inmigración. Ésta ha sido muy importante cuantitativamente en los últimos años, y cualitativamente ha sido muy diversa, porque se han recibido inmigrantes de muy distintas procedencias. Esto ha hecho que en España se encuentre población de múltiples etnias, que antes prácticamente no existían en nuestro país. Esos grupos de población tienen unas características socio-sanitarias que determinan un mayor riesgo para DC<sup>22-25</sup>, por lo que desde hace unos años se viene vigilando en el ECEMC este aspecto.

En primer lugar, en la *Gráfica 4* se muestra la evolución a lo largo del tiempo del porcentaje de padres de procedencia extranjera, frente al porcentaje de padres de origen español, tanto entre los casos con DC como entre los controles. Así, en el primer período considerado el porcentaje de padres de procedencia extranjera se situó en el 3,50% y 4,13%, respectivamente para controles y casos con DC, mientras que en 2011 dichos porcentajes ascendían al 22,38% y 29,07% respectivamente para los mismos grupos (siendo también esta diferencia entre casos y controles un reflejo del mayor riesgo que para DC presenta la población de procedencia extranjera). El incremento global ha sido estadísticamente muy significativo, de modo que ese porcentaje se ha multiplicado por 6,39 entre los controles y por 7,04 entre los casos. No obstante, la cifra registrada en 2011 ha disminuido con respecto al año anterior, descendiendo un 4,04% entre los controles y un 6,85% entre los casos.

En la *Gráfica 5* se ha representado la evolución a lo largo del tiempo del porcentaje de padres de distintos grupos étnicos entre los controles registrados por el ECEMC. No se ha representado el grupo de etnia blanca autóctona, por ser el mayoritario, y encontrarse numéricamente a mucha distancia del resto de grupos étnicos. El grupo de etnia blanca extranjera se ha situado por encima del resto de grupos a lo largo de todo el período estudiado, aunque en el último año ha experimentado un descenso con respecto al año anterior. Todos los grupos, salvo el de orientales han tenido una evolución creciente estadísticamente significativa (como se aprecia en los resultados del análisis de tendencia lineal que figuran en la base de la gráfica). El hecho de que no se haya registrado un incremento del grupo oriental llama la atención, ya que es muy evidente el aumento de este grupo de población en nuestro país en los últimos años. Sin embargo, es posible que a pesar de aumentar su presencia en España, no se hayan incorporado al sistema sanitario español en lo que respecta al parto hospitalario.

La **Gráfica 6** incluye la distribución de la *frecuencia de RN con DC en los distintos grupos étnicos*. Se ha representado también el intervalo de confianza de dicha frecuencia al 95%, de modo que se pueden comparar las frecuencias registradas en los distintos grupos e inferir si existen diferencias significativas entre ellas. Además, se ha trazado una línea horizontal en el nivel de la frecuencia observada en el grupo de etnia blanca autóctona, que es el mayoritario y que puede servir de referencia frente al resto. La frecuencia más baja entre las registradas corresponde precisamente a dicho grupo. En los demás grupos, los intervalos de confianza denotan que, salvo en el grupo hindú (en el que el intervalo se imbrica con el de la etnia blanca autóctona), la frecuencia de RN con DC es significativamente superior a la del grupo mayoritario de etnia blanca autóctona (puesto que el límite inferior de sus respectivos intervalos queda por encima del límite superior del intervalo de confianza del grupo de etnia blanca autóctona). Esas diferencias pueden ser atribuibles tanto a factores genéticos como a las condiciones socio-sanitarias y culturales propias de esos otros grupos. Estos hechos han de ser tenidos en cuenta a la hora de diseñar campañas y planes de prevención, ya que para asegurar su eficacia, éstos deben adaptarse a todos esos condicionantes particulares de los distintos grupos.

**Gráfica 4. Distribución según país de procedencia de los padres de los RN con DC y controles del ECEMC en tres periodos de tiempo**

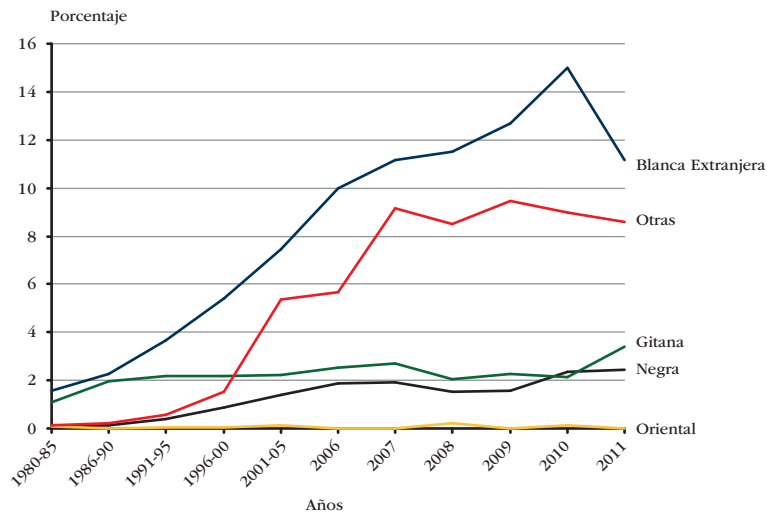


Evolución del porcentaje de padres de procedencia extranjera:

Controles:  $\chi^2_{Tend} = 1.804,54$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = 1.145,58$

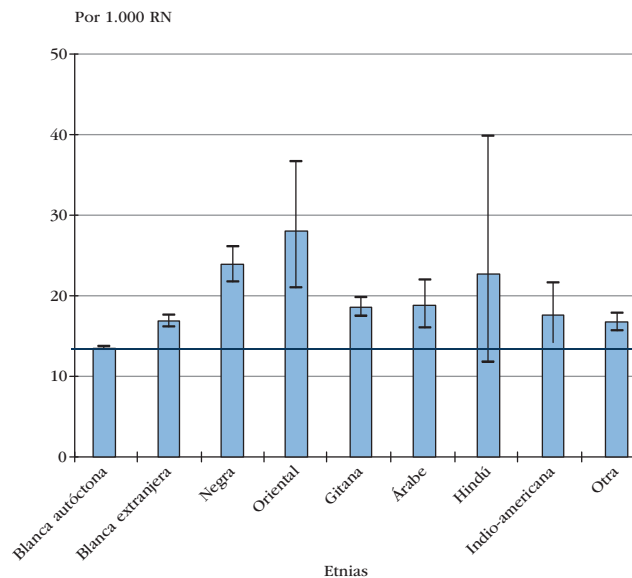
RN con DC:  $\chi^2_{Tend} = 2.738,94$   $p < 0,000001$   $b(0/000) = 1.541,01$

Gráfica 5. Distribución secular de los controles del ECEMC por etnias diferentes a la blanca autóctona



Etnia	$\chi^2_{TEND}$	b (0/000)	p
Blanca extranjera	873,47	139,60	p < 0,000001
Negra	202,13	26,35	p < 0,000001
Oriental	0,05	0,13	No significativa
Gitana	27,25	15,66	p < 0,000001
Otras	1.218,93	115,98	p < 0,000001

Gráfica 6. Prevalencia de RN con DC en las distintas etnias (intervalo de confianza al 95%) período: 1980-2010



## COMENTARIOS FINALES

Una vez finalizado este Informe de Vigilancia Epidemiológica que anualmente emite el ECEMC, es importante llamar la atención sobre varios hechos.

Un registro de defectos congénitos constituye una infraestructura para la investigación sobre las causas y la prevención de las anomalías congénitas<sup>2</sup>. En el caso del registro del

ECEMC, éste no se basa en la notificación pasiva de los casos, sino en el funcionamiento activo de una red clínica constituida por un equipo excepcional. Esa excepcionalidad no es sólo cuantitativa, aunque como puede apreciarse en la Sección VIII de este Boletín, está integrado en el momento actual por 426 médicos de toda España y el Grupo Coordinador, que tiene su sede en Madrid. Su carácter excepcional es también cualitativo, como lo demuestra la productiva trayectoria del grupo a lo largo de las últimas cuatro décadas. El registro constituye además un recurso de información para la población, los profesionales y autoridades sanitarias en relación con los defectos congénitos, contribuyendo a facilitar la planificación y distribución racional de los recursos necesarios para la atención a las personas con defectos congénitos y sus familias en cada momento y lugar. Sus datos, basados en una metodología uniforme, ponen de manifiesto en cada área determinadas necesidades formativas e informativas en relación con estas patologías y su prevención, que ya han sido aprovechadas por varias Comunidades Autónomas de nuestro país. Por otra parte, el hecho de que el ECEMC cuente con datos anteriores a la aprobación de las IVE por DC en España, lo hace aún más excepcional, ya que permite realizar la vigilancia epidemiológica teniendo en cuenta la frecuencia basal de DC en nuestro medio. Además, su participación en programas internacionales europeos y mundiales<sup>12-15</sup>, hace posible la contribución de España a la vigilancia mundial de la frecuencia de los defectos congénitos.

Russell S. Kirby y Marilyn L. Browne, en su comentario<sup>26</sup> al informe de vigilancia de los defectos congénitos emitido en 2012 por el *National Birth Defects Prevention Network (NBDPN)*, en colaboración con el *United States National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities at the Centers for Disease Control and Prevention*, enuncian claramente la importancia de este tipo de vigilancia como una función esencial de la salud pública para la prevención primaria y la promoción de la salud (“*an essential public health function for primary prevention and health promotion*”). El grupo del ECEMC, consciente de la importancia de esta actividad, asumió la responsabilidad de llevarla a cabo de forma continuada (trimestral y anualmente), y ponerla a disposición de la población, los profesionales y autoridades sanitarias a través de este Informe anual y las ediciones anteriores del mismo<sup>21</sup>.

Para finalizar, hay que subrayar el hecho conocido de que el número de IVE por DC ha ido aumentando a lo largo del tiempo, al haber mejorado los métodos de detección prenatal. Por tanto, nacen menos niños con defectos congénitos. Sin embargo, ello no debe hacer disminuir los esfuerzos en dos vertientes primordiales: a) las campañas de prevención primaria de estas patologías, que incluyan medidas encaminadas a evitar que el desarrollo prenatal se altere; y b) la investigación sobre las causas de los DC, también con fines preventivos, puesto que sigue siendo muy amplio el grupo de DC de causa desconocida.

## REFERENCIAS

1. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, y cols. Disability adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380 (9859):2197-2223.
2. EUROCAT. EUROCAT Special Report: Congenital Anomalies are a Major Group of Mainly Rare Diseases. EUROCAT Central Registry, University of Ulster. 2012. <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-Major-Group-of-Mainly-Rare-Diseases.pdf>
3. Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Informe anual del ECEMC sobre vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Datos del período 1980-2010. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol*. 2011;VI(1):84-121. Acceso: <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/viewFile/724/781>
4. Martínez-Frías ML. Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid, 2003. (ISSN 0210-3893).
5. 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://revistas.isciii.es/revistas.jsp?id=ECEMC>

6. **INE** (Instituto Nacional de Estadística). INEbase. Demografía y Población: Movimiento Natural de la Población. Año 2010: Resultados definitivos. 2012; Acceso: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e301/nacim/a2010/10/&file=02001.px&type=pcaxis&L=0>
7. **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.cdph.ca.gov/programs/mcah/Documents/MO-InvestigationBirthDefectsClusters.pdf>
8. **Centers for Disease Control** (CDC). Guidelines for Investigating Clusters of Health Events. MMWR 1990;39(RR-11):1-16. Acceso: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001797.htm>
9. **Fiore BJ**, Hanrahan LP, Anderson HA. Public Health Response to reports of clusters. Am J Epidemiol. 1990;132(1 Suppl):S14-22.
10. **Washington State Department of Health Guidelines for Investigating Clusters of Chronic Disease and Adverse Birth Outcomes**. 2007; Acceso: <http://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1200/EP2-2-2whatcom.pdf>
11. **EUROCAT-Cluster Advisory Service**. Cluster Investigation Protocols, 2011; Acceso: <http://www.eurocat-network.eu/clustersandtrends/clusteradvisoryservice/clusterinvestigationprotocols>
12. **ICBDSR** web page. 2012; Acceso: <http://www.icbdsr.org>
13. **ICBDSR** (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Annual Report 2011 with data for 2009. Ed. ICBD. Roma, 2012. Acceso: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2011.pdf>
14. **EUROCAT Working Group**. Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey, 2002.
15. **EUROCAT** web page. 2012; Acceso: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
16. **Bermejo E**, Martínez-Frías ML. Situación actual en España sobre el diagnóstico etiológico en fetos procedentes de abortos por defectos congénitos. Directrices para un protocolo mínimo. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2009;V(8):18-23. Acceso: [http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC\\_2009\\_AF.PDF](http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF)
17. **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.
18. **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad**. Interrupción Voluntaria del Embarazo. Datos definitivos correspondientes al año 2011. Ed. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2012. Acceso: [http://www.msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/docs/IVE\\_2011.pdf](http://www.msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/docs/IVE_2011.pdf)
19. **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.
20. **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.
21. **Acceso a los sucesivos informes anuales de vigilancia epidemiológica del ECEMC**: <http://revistas.isciii.es/ecemc> y [www.fundacion1000.es/boletines-ecemc](http://www.fundacion1000.es/boletines-ecemc)
22. **Martínez-Frías ML**. Malformaciones Congénitas en la Población Gitana: Estudio Epidemiológico en un grupo de la Población Española. Documentos 38/93. Ed. Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalías. Madrid, 1993.
23. **Martínez-Frías ML**, Bermejo E. Prevalence of congenital anomaly syndromes in a Spanish gypsy population. J Med Genet 1992; 29:483-486.
24. **Martínez-Frías ML**. Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. An Esp Pediatr. 1998;48:395-400.
25. **Martínez-Frías ML**, Bermejo E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC. Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2010;V(9):20-42. Acceso: [http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC\\_2010\\_AF.PDF](http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2010_AF.PDF)
26. **Kirby RS**, Browne ML. Birth Defects Surveillance: An Essential Public Health Function for Primary Prevention and Health Promotion. Birth Defects Res (Part A): Clin Mol Teratol. 2012;94:963-964.

## IV. TERATOLOGÍA CLÍNICA

---

## Prescripción de fármacos durante el embarazo: ¿Cuáles son los “teratógenos” que siempre se deben evitar?

**María Luisa Martínez-Frías**

*Profa. Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.*

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

*Ministerio de Economía y Competitividad.*

*IP del Grupo U724 del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid*

Corresponsal: [mlmartinez.frias@isciii.es](mailto:mlmartinez.frias@isciii.es)

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 112-122 (2012)

### Summary

**Title:** Prescription of drugs during pregnancy: Which are the “teratogens” that should always be avoided?

The next article in this Bulletin is the English translation of the present article.

**Palabras clave/Keywords:** Fármaco, embarazo, teratógeno, prescripción / Drug, pregnancy, teratogen, prescription

## INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Aún con el gran desarrollo que ha alcanzado el conocimiento sobre los tratamientos farmacológicos en mujeres embarazadas, esta situación sigue provocando una gran preocupación en los profesionales sanitarios que deben tratar a estas pacientes, y también en las propias pacientes y su entorno. Posiblemente, porque ese avance del conocimiento ha transformado la valoración del potencial efecto de los fármacos durante el embarazo, en un proceso multidisciplinar muy complejo. De hecho, ha convertido en obsoleta e insuficiente la información que ofrecen las categorizaciones de los medicamentos según su potencial riesgo teratogénico (como la de la FDA, la Australiana y otras)<sup>1-4</sup>. Una complejidad que está ya muy alejada de ser parte obligada del conocimiento de los diferentes profesionales sanitarios. Además, con el desarrollo científico, tecnológico y social, también se ha alargado la edad reproductiva de las mujeres, lo que ha dado lugar a un incremento conjunto de enfermedades crónicas durante el embarazo, y esto ha ampliado los tipos de especialistas médicos que han empezado a tratar a mujeres embarazadas. Sin embargo, la lógica ausencia de **información actualizada** disponible a nivel general sobre la valoración teratogénica, mantiene la creencia de que **durante el embarazo no se deben utilizar medicamentos**. Dos aspectos que provocan en el facultativo una gran inseguridad y temor cuando se enfrenta a una mujer gestante que necesita un tratamiento farmacológico. Esta situación también supone para la mujer embarazada un riesgo que puede ser equivalente (y a veces mayor) a la exposición a los más potentes teratógenos. De ahí que en la actualidad podamos considerar que esas dos situaciones: **la ausencia** de información adecuada, y **sus consecuencias**, sean los “teratógenos” que **siempre** se deben **evitar**, dando lugar al título de este artículo.

En consecuencia, el objetivo es resumir cuáles son las dificultades de esa evaluación, porque documentan por qué a los médicos no se les puede presuponer, o exigir, que dispongan de la información adecuada y clara, o la experiencia necesaria, para la evaluación de los potenciales teratógenos. Además, se describen brevemente los sistemas que existen en todos los países desarrollados, para apoyar a los profesionales sanitarios en el adecuado control farmacológico de las enfermedades durante el embarazo. Un apoyo que, además, evita la inseguridad y el temor de los distintos profesionales que tienen que atender y tratar a las mujeres embarazadas, con el consiguiente beneficio para ellas y sus hijos.

## ¿POR QUÉ ES TAN DIFÍCIL LA EVALUACIÓN DEL EFECTO TERATOGÉNICO?

La identificación de fármacos (o cualquier otra exposición durante el embarazo) que causan alteraciones en el desarrollo embrionario-fetal humano, es un proceso muy complicado porque, como ya se ha comentado, requiere una aproximación multidisciplinar. Esta incluye conocimientos de, al menos, embriología, dismorfología, genética, teratología y estadística, entre otros. Un resumen de las principales dificultades se incluye en los siguientes puntos:

- 1. La obvia imposibilidad de realizar ensayos clínicos con seres humanos para determinar la teratogenicidad de un medicamento.** Esto supone que cuando se comercializa un nuevo fármaco no se puede saber si tiene un efecto teratogénico en los seres humanos hasta que lo produzca. Por consiguiente, lo más importante es que existan sistemas de vigilancia sobre productos que puedan ser teratógenos, para identificar sus efectos lo antes posible. Esta detección rápida permite establecer normas de utilización seguras y reducir el número de niños que puedan ser afectados. En nuestro país, el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) viene realizando esta vigilancia multidisciplinar desde sus inicios en el año 1976, y su sistema detallado se publicó en el año 2007<sup>5</sup>; además, viene participando en la vigilancia que se hace a nivel internacional, al ser miembro, desde el año 1979, del *International*

*Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* (ICBDSR)<sup>6</sup>, y del *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) desde 1980<sup>7</sup>.

2. **Exposición concomitante a otros agentes que también son teratógenos.** En la actualidad ya se han identificado muchos otros agentes no farmacológicos que también alteran el desarrollo embrionario y fetal. Entre ellos podemos destacar los siguientes: las diferentes enfermedades maternas *per se* (tanto crónicas como agudas), o sus efectos (como la fiebre alta), drogas incluyendo el alcohol y tabaco, diferentes sustancias químicas y factores físicos (tanto en el medio laboral como en el doméstico), entre otros. Por tanto, en la evaluación de los riesgos durante el embarazo, es también importante considerar esos otros agentes junto con los fármacos (como se expone más adelante).
3. **La constitución genética individual de los seres humanos.** Ésta condiciona la susceptibilidad de cada persona en su respuesta, resistente o susceptible, para desarrollar distintos procesos patológicos o efectos adversos, tras la exposición a diferentes agentes ambientales, incluidos los fármacos. Un ejemplo bien conocido es la gran variabilidad que existe en cuanto a la susceptibilidad de las personas para padecer efectos adversos al tomar el mismo medicamento, y también la susceptibilidad para desarrollar algunos tipos de cáncer ante ciertas exposiciones, como el de pulmón por la exposición al tabaco.
4. **En los seres humanos, todas las parejas tienen, en cada embarazo, un riesgo para defectos congénitos que se considera como el riesgo basal o poblacional.** Éste se cuantifica entre el 3 y el 6% en cada embarazo, de que el hijo nazca con defectos de cualquier tipo (físicos y/o sensoriales, psíquicos, funcionales...); un riesgo que varía para cada tipo de defecto, y que refleja el promedio de la susceptibilidad genética de la población. Ésta va desde los individuos que son resistentes genéticamente, seguidos de los que tienen una menor resistencia, hasta llegar a los que son muy susceptibles. En consecuencia, entre un grupo de mujeres expuestas al mismo tratamiento, también nacerán niños con defectos que no son debidos al efecto del fármaco, sino al riesgo poblacional.
5. **Ningún factor ambiental afecta al 100% de los individuos expuestos.** Lo indicado en el punto anterior implica que no existe exposición alguna (incluyendo los fármacos) que pueda considerarse 100% segura, o 100% nociva, para todos los individuos de la población, incluyendo la mujer embarazada y el embrión/feto. De hecho, las evidencias que existen sobre los teratógenos muestran que, incluso los que implican mayores riesgos (como la talidomida y los retinoides sintéticos)<sup>8-11</sup>, afectan al 25-30% de los recién nacidos que estuvieron expuestos prenatalmente. No obstante, como estos datos también indican que en el 70-75% de los embarazos expuestos a esos teratógenos nacieron niños sanos, alguien podría considerar, erróneamente, que no es un riesgo tan alto. Sin embargo, para poder contextualizar la gran magnitud de esos valores de riesgo, vamos a compararlos con un ejemplo conocido por todos: que las mujeres mayores de 35 años tienen un riesgo alto para que su hijo tenga síndrome de Down (SD, trisomía 21). Ese riesgo de tener un hijo con SD, es mayor a medida que aumenta la edad materna; así en las mujeres de 35 años adquiere un valor del 0,28%, mientras que en las mujeres con 42 años es del 1,7-2%. Estos incrementos del riesgo (que son mucho menores que el de los teratógenos comentados) se han considerado lo suficientemente importantes, para haberse establecido (en la mayoría de los países desarrollados) programas de diagnóstico prenatal específicos para el grupo de mujeres con edades a partir de los 35-37 años de edad.
6. **La inexistencia de especificidad causa-efecto.** Es decir, que un mismo defecto congénito (sea físico, psíquico, sensorial o funcional) puede ser producido por una gran variedad de causas genéticas y ambientales. Por ejemplo, las malformaciones producidas por la exposición prenatal a talidomida, son idénticas a las observadas en múltiples síndromes genéticos (síndrome de Roberts,

Trombocitopenia con aplasia de radio (TAR), DK-focomelia, Hipoglosia-hipodactilia, Holt-Oram, Okihiro y Brachmann-de Lange, entre otros)<sup>8</sup>. Pero también *a sensu contrario*, un mismo agente (sea genético o ambiental) produce diferentes tipos de malformaciones en distintas personas. Por ejemplo, la misma talidomida, la isotretinoína, y todos los teratógenos conocidos, han dado lugar a variaciones de expresión en distintos pacientes; igualmente ocurre en las causas genéticas, en las que un mismo gen puede dar lugar a distintos cuadros o síndromes clínicos. Por ejemplo, mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (*FGFR3*) causan síndromes clínicamente diferentes como la Acondroplasia, Hipocondroplasia, Displasias tanatofórica I y II y Crouzon, entre otros<sup>12-15</sup>. Esto supone que para atribuir los defectos congénitos de un recién nacido a un fármaco al que estuvo expuesto prenatalmente, es necesario descartar con la máxima verosimilitud que los defectos que presente hubieran sido producidos por otras causas, incluyendo síndromes genéticos. Además, esta situación es fundamental para procurar un adecuado asesoramiento genético.

**7. La identificación de teratógenos humanos, es un proceso difícil que requiere estudios estadísticos complejos.** Esta complejidad se deriva de todo lo expuesto en los seis puntos anteriores, empezando porque no se pueden hacer ensayos clínicos, y siguiendo por la existencia del riesgo basal o poblacional, y la falta de especificidad causa-efecto. Por tanto, para considerar que un fármaco (u otro agente ambiental) es un teratógeno humano, es necesario **demostrar** que entre los hijos de las mujeres expuestas a ese fármaco, la frecuencia del defecto (o defectos) que se considera que podría(n) estar causado(s) por esa exposición, es significativamente **mayor** que la frecuencia de ese defecto en los hijos de la población de mujeres no expuestas. Aunque este análisis es complejo, la esencia básica de la cuantificación del riesgo la podemos entender con la simplificación de un ejemplo teórico como el siguiente:

- Se pretende analizar si el tratamiento con el fármaco **A** durante los primeros meses del embarazo, está relacionado con la aparición de tetralogía de Fallot en los hijos. Bajo esta hipótesis, se evalúan los recién nacidos de 10.000 madres expuestas a ese fármaco durante las primeras 6 semanas de gestación (que son 8 semanas de amenorrea), y se observa que 12 de las madres tuvieron un hijo afectado por esa cardiopatía. Por otro lado, entre los recién nacidos de 10.000 madres **NO** expuestas a ese fármaco **A**, 2 de los niños presentaron esa cardiopatía. Dividiendo esos dos resultados: 12 niños afectados entre las madres expuestas, por 2 niños afectados en las no expuestas, se obtiene un valor de 6. Este valor indica que la frecuencia de niños afectados entre las madres expuestas, es **6 veces mayor** que la del grupo de madres no expuestas (que tienen el riesgo poblacional). Si el fármaco no estuviera relacionado con la tetralogía de Fallot, se deberían haber observado 2 niños afectados entre los hijos de las madres expuestas. Por tanto, la conclusión de este análisis es que si una mujer embarazada toma el fármaco **A**, multiplica (incrementa) por 6 su riesgo basal (que en este ejemplo es el de las madres no expuestas, que es de 2 por 10.000) para que su hijo padezca tetralogía de Fallot.
- En consecuencia, nunca se debe decir a una mujer embarazada que un fármaco es “seguro” (porque nada se produce al 100%, como ya se ha comentado), sino que ese fármaco “no modifica el riesgo que tiene cada persona.” Igualmente, *a sensu contrario*, “que su exposición incrementa el riesgo poblacional en determinadas unidades.”

## DIFICULTAD DE LA EVALUACIÓN TERATOLÓGICA EN LA CLÍNICA

Teniendo en cuenta los puntos anteriores, cuando una mujer ha seguido un tratamiento durante los primeros meses del embarazo, o cuando una embarazada necesita

un tratamiento, la evaluación sobre los potenciales efectos de esos tratamientos debe incluir también otra información. Ésta ha de considerar la situación sanitaria de cada paciente embarazada, junto con la indagación de otras exposiciones o factores, que no sólo pueden ser también teratógenos humanos, sino que en muchos casos implican un riesgo mayor que el que pudiera tener el tratamiento farmacológico. Una información que es imprescindible y que va a ser diferente en cada mujer, en función al momento del embarazo en el que tiene(n) lugar la(s) exposición(es), y a sus características personales (tipo de enfermedad por la que se medica, edad de ella y de su pareja, entre otras). En resumen, para prevenir efectos adversos en el embrión y/o feto, hay que considerar los siguientes aspectos:

- a. El potencial riesgo teratogénico del tratamiento **que ya está siguiendo la mujer embarazada** cuando llega a la consulta.
- b. Decidir el tratamiento adecuado que **se va a prescribir a una mujer embarazada**, y tener en cuenta si sigue otras medicaciones, con las que se pudieran producir interacciones. Algunas interacciones farmacológicas pueden aumentar el riesgo teratogénico.
- c. Elegir, siempre que se pueda, un tratamiento en monoterapia, y prescribir las menores dosis que alcancen efecto terapéutico. Las dosis altas (salvo en ciertas situaciones) deben siempre considerarse un peligro para el desarrollo prenatal.
- d. A una mujer **en edad reproductiva** que tenga relaciones sexuales, hay que medicarla siempre como si estuviera embarazada, porque: 1) puede estar embarazada de sólo dos o tres días, por lo que ni las semanas de amenorrea, ni los tests de embarazo negativos sirven como dato seguro de que no está embarazada; 2) podría quedar embarazada durante el tratamiento.
- e. Además, para una valoración correcta se necesitan los siguientes datos: La edad gestacional exacta a la que se inició y terminó el tratamiento, y las dosis del mismo; la enfermedad por la que siguió, o sigue, ese tratamiento; si ha utilizado (o utiliza) otros fármacos, incluyendo los de dispensación sin receta, sus dosis y motivo de los mismos; si padece alguna enfermedad crónica y su tratamiento y control; su índice de masa corporal; si fuma y/o ingiere bebidas alcohólicas y/u otras drogas; si consume productos de herbolario<sup>16</sup>, especificando las dosis, su frecuencia y momentos del embarazo, entre otros datos, incluyendo la historia familiar sobre defectos congénitos.

Con todos estos datos se puede realizar una valoración global, e individualizada, del potencial riesgo que pueda ser **atribuible** al fármaco, o su inexistencia. Pero también, si hay riesgo atribuible a cualquiera de esos otros agentes a los que estuvo (o está) expuesta la mujer embarazada, o si puede existir un riesgo genético familiar. Obtener todos esos datos no sólo es absolutamente necesario para hacer la valoración individualizada y adecuada, sino para elaborar la información que se **debe dar a los futuros padres**, además de evitar ulteriores problemas:

- a. Porque si no se consideran esos otros factores concomitantes, y la información se limita a informar a la mujer (o a los dos padres) de que el fármaco que está utilizando, o que se le va a prescribir, “no es de riesgo” para el embrión-feto (nunca se debe decir que “es seguro”, por lo ya comentado), podría haber problemas si el hijo nace con defectos (que serían producidos por algún otro agente).
- b. Porque, en la situación expuesta en el párrafo anterior, en que el hijo nace con defectos, lo más probable es que la mujer y su familia lo atribuyan al tratamiento médico; y, aunque *a posteriori* podamos reconocer que esos defectos se relacionan con cualquiera de esos otros factores a los que la mujer estuvo expuesta (y no se consideraron), no va a ser fácil convencer a esos padres (y a veces ni a los jueces) de que el tratamiento prescrito por el médico no fue el que causó los defectos del hijo.

## SISTEMAS DE APOYO PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS QUE DEBEN PRESCRIBIR UNA MEDICACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Por todo lo expuesto, en el estado actual de conocimiento es necesario disponer de sistemas alternativos a las clasificaciones de los fármacos, que sirvan de apoyo a los médicos en su valoración riesgo-beneficio ante la elección del tratamiento adecuado **a cada mujer embarazada** (o que pudiera estarlo). Estos sistemas son los llamados **Servicios de Información Telefónica (SIT) sobre teratógenos**, que hoy día existen en todos los países desarrollados, y algunos en vías de desarrollo, siendo atendidos por profesionales expertos en esa valoración. Además, los SIT existentes han constituido redes entre ellos para disponer de un sistema rápido de consulta, e intercambio de conocimientos sobre exposiciones raras, medicamentos de reciente comercialización, y aquellos cuya utilización en las pacientes embarazadas sea muy infrecuente, además de otros tipos de exposiciones, como a diferentes agentes químicos, físicos o biológicos. En Estados Unidos y Canadá, la red de esos servicios se llama *Organization of Teratology Specialists* (OTIS)<sup>17</sup>, y la de Europa (en la que se incluyen también Argentina, Australia y Brasil), se denomina *European Network of Teratology Information Services* (ENTIS)<sup>18</sup>, siendo el ECEMC uno de los grupos que organizaron esta red en el año 1991.

El funcionamiento de los diferentes SIT es similar y basado en una llamada telefónica, que tiene la ventaja de que el médico puede hacerla desde la consulta antes de prescribir el tratamiento, o evaluar el que esté siguiendo una paciente. No obstante, los SITs presentan ligeras diferencias entre ellos, que fundamentalmente se relacionan con a quién van dirigidos, así como el tipo de documentación que se adjunta a la información que se ofrece por teléfono. Algunos, básicamente atienden llamadas de las mujeres, otros también (o sólo) a médicos, alguno, tras la información telefónica, envía un informe sobre el fármaco por el que se ha preguntado y otros no.

El grupo del ECEMC dispone de dos SIT diferentes, siendo uno de ellos dirigido a profesionales sanitarios (médicos, matronas, personal de enfermería y farmacéuticos), que se denomina **Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE)**. Aunque la información que se ofrece a los profesionales sanitarios se centra fundamentalmente en los tratamientos farmacológicos previos y durante la gestación (que son el principal motivo de consulta de estos colectivos), también se evalúa cualquier otro tipo de exposiciones relacionadas con el embarazo, por ejemplo: rayos-X, infecciones y otras enfermedades maternas, vacunas, estilos de vida, sustancias ocupacionales paternas y maternas, entre otras muchas. Es más, en cada consulta telefónica se recaban los datos descritos en el apartado anterior. Por tanto, no sólo se informa sobre el tratamiento objeto de la llamada, sino también sobre otros factores de riesgo a los que cada mujer pueda estar expuesta, junto con el tipo de información objetiva que se le debería dar a la paciente. Además, tras la consulta telefónica se les ofrece enviarles un informe técnico sobre el(los) fármaco(s) objeto de su pregunta, que corresponde a un resumen actualizado sobre el conocimiento de los potenciales efectos adversos, o su inexistencia, de ese(os) producto(s), incluyendo la información correspondiente a otros factores de riesgo si los hubiera. Con el informe, se les adjuntan algunos de nuestros "PROPOSITUS: Hoja Informativa del ECEMC"<sup>19-23</sup> sobre medicamentos u otras exposiciones, que estén relacionadas con el tema de su pregunta.

El otro SIT del ECEMC va dirigido a la población general, el **Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE)**, y cuyo funcionamiento es idéntico al anterior. En éste se atiende las preguntas de mujeres, pero también las de sus parejas, o de los padres cuando éstas son menores. La única excepción a las preguntas que se contestan en el SITE, se refiere a las relacionadas con tratamientos farmacológicos o enfermedades, cuya información debe ser solicitada por el médico que las atiende. Sólo en situaciones muy especiales se les ofrece alguna información a este respecto, pero siempre remitiéndolas a sus médicos. En las llamadas de esta población, tras informar sobre las cuestiones que nos plantean, se les ofrece enviarles información adicional, que puede ser: a) para que la

lleven a sus médicos, b) sobre ciertas exposiciones laborales, para que las lleven a su empresa o servicio de prevención de riesgos laborales, y c) mediante nuestras hojas "PROPOSITUS", relacionadas con la información que va dirigida a la población general, y las medidas que favorecen la prevención primaria de los defectos congénitos<sup>24-28</sup>.

## SITUACIÓN ACTUAL SOBRE LOS TRATAMIENTOS Y EL EMBARAZO EN NUESTRO PAÍS

Tras una experiencia de 22 años atendiendo nuestros dos servicios SITTE y SITE, se viene constatando que aún está muy extendida la idea de que las mujeres embarazadas no pueden tomar medicamentos. Además, las únicas fuentes de información de las que generalmente disponen los profesionales sanitarios, son las clasificaciones de la FDA y otras, junto con una serie de guías sobre el tratamiento durante el embarazo que básicamente también siguen los criterios marcados por esas clasificaciones. Es más, en algunas se ofrecen listas exhaustivas de medicamentos indicando los defectos con los que se han relacionado (muchas disponibles en Internet), sin una valoración crítica y sistemática de los trabajos en que se basan, y sin mayor explicación sobre su uso y aplicación; y menos aún sobre la valoración que se debe hacer del beneficio materno y riesgo fetal. La consecuencia de todo esto es el lógico miedo del facultativo, que ante tales efectos considera que es mejor no medicar a las mujeres embarazadas.

Para ilustrar estos aspectos, vamos a exponer dos **situaciones reales y que se producen frecuentemente**:

**1. Ante una mujer embarazada que desarrolla una enfermedad (del tipo que sea), no se le prescribe tratamiento alguno, por el hecho de estar embarazada.**

En esta situación, y precisamente por el desconocimiento y el miedo, sin más valoración se opta por indicar a la mujer que no puede utilizar medicamentos porque está embarazada. En la mayoría de estos casos, los tratamientos que se necesitaban no suponían para el producto de la gestación un riesgo mayor que el de la propia enfermedad, o si no se trataba, para la vida de la madre. Una enfermedad materna que también podría afectar el desarrollo embrionario y/o fetal. Por ejemplo, es relativamente frecuente recibir llamadas en el SITE de mujeres embarazadas con asma grave, a las que no se le prescribió el tratamiento por estar embarazadas.

**2. Ante una mujer embarazada con una enfermedad (sea crónica o aguda) que sigue un tratamiento, y acude a su médico por primera vez.** En este caso, al comentarle al médico su embarazo y el tratamiento que está siguiendo, suelen darse varias situaciones:

- a. Sin más, y en ocasiones sin la menor explicación, se le indica a la mujer que **tiene** que abortar, ya que ese tratamiento provoca malformaciones en el feto. En la gran mayoría de estas ocasiones, el tratamiento no suponía un incremento del riesgo para el desarrollo embrionario, por lo que aunque la madre siguiera utilizando el tratamiento, no modificaba su riesgo, que es el poblacional. Es más, en las situaciones en que el fármaco que estaba utilizando elevase el riesgo poblacional, antes de las 22 semanas de gestación se puede confirmar por ecografía si el feto presenta, o no, alguna alteración.
- b. Que no se tenga en cuenta el momento del embarazo en el que se inició el tratamiento. Porque si la medicación se inició fuera del periodo en el que produce su efecto teratogénico, no podría producir ese efecto. En este caso, incluso si el niño naciera con la malformación que se le atribuye a ese tratamiento, no se podría atribuir al mismo porque cuando la madre lo inició el feto ya tenía la alteración.
- c. Se le quita drásticamente el tratamiento (que en muchos casos ha sido prescrito por otro especialista, con el que no se consulta), sin valorarse los

riesgos de la enfermedad para la madre y también para el embrión/feto. Como ejemplo, vamos a centrarnos en lo que ocurre con el tratamiento con **psicofármacos**, ya que son los que más llamadas generan tanto en el SITTE como en el SITE. Ante una mujer que padece depresión, por lo general (con la excepción del psiquiatra) se tiende a valorar (errónea y a veces gravemente) como una enfermedad poco importante. Por ello, cuando una mujer embarazada que sigue un tratamiento por una depresión, acude a cualquier otro médico, lo más probable es no sólo que la alarme por el tratamiento, sino que se lo retire (con frecuencia de forma abrupta), sin consultarlo con el especialista que lo dictaminó, aunque a veces también lo hace el propio especialista en psiquiatría. Estos casos, con relativa frecuencia suelen terminar en:

- i. Que la madre se sienta tan mal sin el tratamiento, que decida interrumpir el embarazo sólo para seguir el tratamiento.
- ii. Que trate de suicidarse (máximo riesgo para el embrión y feto). Pero cuando no lo consigue, los productos que ha ingerido y sus dosis, junto con el posterior tratamiento hospitalario, suponen un riesgo para el desarrollo del futuro hijo, que no existía con la medicación que le quitaron.
- iii. Que se le cambie el tratamiento. En esta situación puede ocurrir que las necesidades terapéuticas de la paciente no respondan a ese nuevo tratamiento, por lo que o se incrementan las dosis o se le van añadiendo otros psicofármacos (según el concepto de seguridad que tenga cada facultativo). El resultado es que se somete al feto a nueva exposición (que era innecesaria), a dosis que para el feto son enormes, además de un nuevo riesgo derivado del tratamiento con medicamentos simultáneos. Además, de haber dejado a la mujer en una situación de desatención para su situación clínica real.

En general, la realidad del tratamiento con muchos de los psicofármacos que se les suelen retirar a las mujeres embarazadas, **no** suponen un riesgo para el desarrollo embrionario que sea mayor que el poblacional, o es lo suficientemente pequeño como para poder asumirlo tras una correcta valoración del riesgo/beneficio<sup>19</sup>; y desde luego infinitamente menor que la enfermedad materna si ésta la lleva al suicidio.

## COMENTARIO FINAL

En realidad, lo que **NO se puede utilizar** como tratamiento en la mujer embarazada son medicamentos y dosis, que **no estén totalmente indicados**. Cuando para un tratamiento no existe una necesaria y clara indicación clínica, incluso para fármacos que se consideran adecuados durante el embarazo, ese tratamiento está **totalmente contraindicado**, (recordemos que toda la población no tiene la misma susceptibilidad genética, e igual los embriones y fetos). En general, y como norma a seguir, cualquier tratamiento **farmacológico** durante el embarazo debe ser el que **controlando la enfermedad materna** (se debe valorar que esa enfermedad puede ser también de riesgo para el embrión-feto), suponga el **menor riesgo para el desarrollo embrionario y fetal** (valoración beneficio materno-riesgo fetal), e **iniciarlo** con las **menores dosis** posibles<sup>23</sup>. Este último aspecto es muy importante, ya que el peso molecular de la inmensa mayoría de los fármacos no supera los 600 Dalton, por lo que los tratamientos, irremediablemente también lo serán para el embrión y feto, que recibirá **dosis de adulto** (dosis, que nunca daríamos a un niño). Además, el feto tiene menor capacidad metabólica y estará exponiéndose más tiempo porque lo excreta por la orina al líquido amniótico y lo volverá a ingerir. Por tanto, cualquier medicación, sea del tipo que sea, se debe aplicar siempre empezando por las **dosis mínimas** e ir subiendo hasta alcanzar el efecto terapéutico deseado<sup>23</sup>. En este sentido, es preocupante observar que cuando un fármaco se considera

“seguro” (aunque como hemos dicho no existe exposición alguna que sea 100% segura para todos los individuos de la población), se empiezan los tratamientos utilizando dosis altas. Un ejemplo es el uso que se está haciendo del paracetamol, que se prescribe por gramos, sin considerar que a partir de 4-5gr/día es hepatotóxico para los adultos.

Por último, comentar que la valoración riesgo beneficio debe extenderse a **todo** el embarazo y no sólo al primer trimestre, porque algunos fármacos, una vez superado ese primer trimestre, pueden afectar también al desarrollo fetal y a la función de distintos sistemas como el sistema nervioso, o el renal. Por consiguiente, también se ha de aplicar a los productos de venta sin receta, algunos de los cuales no se deberían utilizar en el embarazo (por ejemplo, vasoconstrictores), y otros dependiendo del momento de la gestación, como los AINES, que a partir de las semanas 28-29 de gestación pueden producir el cierre prematuro del conducto arterioso, y la muerte fetal.

En cuanto a los fármacos que están **totalmente contraindicados**, no son muchos, y la gran mayoría de ellos cumplen dos aspectos importantes: a) algunos tratan enfermedades para las que en general existen otras alternativas terapéuticas sin riesgo para el desarrollo embrionario; b) otros suelen tratar enfermedades no muy graves, que además suelen manejarse con un tratamiento sintomático, por lo que si no hay alternativas seguras, y no hay riesgo para la madre/hijo, no se deben utilizar en el embarazo. No obstante, si por ciertas circunstancias sólo se pudiera utilizar alguno de los fármacos contraindicados en una mujer en edad reproductiva (por ejemplo, la isotretinoína), existen normas para su correcta utilización que incluyen<sup>9,11</sup>: iniciar el tratamiento el primer día de la regla en el que se produzca una abundante descamación del endometrio, seguir dos métodos anticonceptivos (o ausencia de relaciones sexuales) durante el tratamiento y, según el tipo de medicamento utilizado, mantener estas medidas durante un periodo posterior al tratamiento, que suele oscilar entre uno y tres meses, según las características del fármaco y de la mujer.

Como ya se expuso al principio de este artículo, dada la complejidad que implica la evaluación teratogénica de los fármacos (y de cualquier otro factor ambiental), la posibilidad de disponer de un **servicio de información telefónica sobre teratógenos** supone una ayuda inestimable para los profesionales sanitarios, ya que se les ofrecen conocimientos actualizados, que no sólo sobrepasan su especialidad, sino que están evolucionando constantemente. Además, tras darles la información requerida para cada paciente, se les envía un informe técnico multidisciplinar y actualizado sobre el contenido de sus preguntas, junto con algunos de nuestros Propositus sobre los diferentes tratamientos farmacológicos durante el embarazo, y de otros muchos factores (vacunas, enfermedades, síndromes poco frecuentes...) <sup>19-28</sup> durante el embarazo. Esta información adicional supone también un aprendizaje fácil de una materia no sólo altamente compleja, sino alejada de la especialidad de cada médico. Pero también supone muchas ventajas para el Sistema Sanitario, porque:

- a. Favorece una adecuada y segura práctica sanitaria durante el embarazo.
- b. Evita que se altere el desarrollo embrionario.
- c. Favorece la satisfacción personal del clínico.
- d. Elimina la angustia materna, lo que también descarga la presión asistencial.
- e. Elimina el sufrimiento de las familias.
- f. Supone un gran ahorro para el gasto sanitario.
- g. Se evitan problemas legales.

Llegados a este punto, uno no entiende por qué no se valora la necesidad, excelencia, rentabilidad y eficacia de los dos servicios SITTE y SITE, para prestarles el poco apoyo que necesitan para seguir existiendo. Si se pierden, será muy difícil volver a disponer del personal altamente especializado y con larga experiencia, para realizar esta complicada valoración del efecto teratogénico, necesaria para la mejor atención a las mujeres embarazadas.

## REFERENCIAS

1. **Merlob P, Stahl B.** Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronistic way of counseling. *Teratology*. 2002;66:61-62.
2. **Kweder SL.** Drugs and biologics in pregnancy and breastfeeding: FDA in the 21st century. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82:605-609.
3. **Holmes LB.** Human teratogens: Update 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91:1-7.
4. **Schaefer C.** Drugs safety in pregnancy: Utopia or achievable prospect? Risk Information, risk research and advocacy in Teratology Information Services. *Congenital Anomalies*. 2011;51:6-11.
5. **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;30:307-316.
6. **ICBDSR:** <http://www.icbdsr.org/>
7. **EUROCAT:** <http://www.eurocat-network.eu/>
8. **Martínez-Frías ML.** Talidomida 50 años después. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:25-32.
9. **Nau H.** Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all-trans-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:S183-187.
10. **Holmes LB.** Teratogen-induced limb defects. *Am J Med Genet*. 2002;112:297-303.
11. **Martínez-Frías ML, Fernández P, García Benítez MR, Real Ferrero MM, Bermejo-Sánchez E.** Propositus n.º 31. 2011. Retinoides sintéticos y embarazo. <http://www.fundacion1000.es/Retinoides-sinteticos-y-embarazo>.
12. **Bellus G A, 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. *Am J Hum Genet*. 1995;56:368-373.
13. **Grigelioniene G, Hagenas L, Eklof O, Neumeyer L, Haereid PE, Anvret M.** A novel missense mutation ile538-to-val in the fibroblast growth factor receptor 3 in hypochondroplasia. (Abstract) *Hum. Mutat*. 1998;11:333 only.
14. **Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, Zhu Y-Z, Wilkin DJ, Lachman RS, Wilcox WR, Rimoin DL, Cohn DH, Wasmuth JJ.** Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nature Genet*. 1995;9:321-328.
15. **Meyers GA, Orlow SJ, Munro IR, Przylepa KA, Jabs EW.** Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Nature Genet*. 1995;11: 462-464.
16. **García-Benítez MR, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML.** Uso de infusiones y suplementos naturales durante el embarazo procedentes de diversas plantas. Propositus n.º 37. 2012. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/37-12-Propositus\\_Infusiones-F.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/37-12-Propositus_Infusiones-F.pdf)
17. **OTIS-Organization of Teratology Specialists:** <http://www.otispregnancy.org>
18. **ENTIS-European Network of Teratology Information Services:** <http://www.entis-org.com>
19. **Martínez-Frías ML.** ¿Qué medicamentos se pueden usar durante el embarazo? Propositus n.º 26. 2011. <http://www.fundacion1000.es/Que-medicamentos-se-pueden>
20. **Martínez-Frías ML.** Tratamientos con psicofármacos durante el embarazo. Propositus n.º 27. 2011. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/27-11-Propositus\\_Psicofarmacos.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/27-11-Propositus_Psicofarmacos.pdf)
21. **Martínez-Frías ML.** ¿Cuáles son los fármacos que se consideran seguros para su uso durante el embarazo? Propositus n.º 28. 2011. <http://www.fundacion1000.es/Cuales-son-los-farmacos-que-se>
22. **Martínez-Frías ML, Real Ferrero MM.** Tratamiento de las alteraciones de la función tiroidea durante el embarazo. Propositus n.º 30. 2011. <http://www.fundacion1000.es/Tratamiento-de-las-alteraciones-de>
23. **Real Ferrero M, Martínez-Frías ML.** Uso de analgésicos durante el embarazo. Propositus n.º 35. 2012. <http://www.ciberer.es/documentos/guias/ECEMC-propositus%2035-Analgésicos-12.pdf>
24. **Martínez-Frías ML, Martínez-Fernández ML, Bermejo-Sánchez E.** ¿Qué significa planificar un embarazo? Propositus n.º 33. 2012. <http://www.fundacion1000.es/Que-significa-planificar-un>
25. **Martínez-Frías ML, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Fernández ML.** Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica. Propositus n.º 23. 2010. <http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-CLOVE-S>
26. **Martínez-Frías ML, Bermejo-Sánchez E, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Fernández ML.** Síndrome de Alström: Características, Guías diagnósticas y anticipatorias. Propositus n.º 22. 2010. <http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Alstrom>

27. **Martínez-Fernández** ML, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML. Síndromes de microdelección. Propositus n.º 25. 2011. <http://www.fundacion1000.es/Sindromes-de-microdelecion>
28. **García-Benítez** MR, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML. Vacunas durante el embarazo. Propositus n.º 34. 2012. <http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/34-12-Propositus-Vacunas-F.pdf>

## The use of prescription drugs during pregnancy: What are the “teratogens” that should always be avoided?

(This article is the English translation of a large summary of the previous article in Spanish)

### **María Luisa Martínez-Frías**

*Profa. Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.*

*Directora del Centro de Investigación de Anomalías Congénitas (CIAC), y del ECEMC. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.*

*IP del Grupo U724 del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)*

Correspondence to: [mlmartinez.frias@isciii.es](mailto:mlmartinez.frias@isciii.es)

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 123-130 (2012)

**Palabras clave/Keywords:** Fármaco, embarazo, teratógeno, prescripción / Drug, pregnancy, teratogen, prescription

## HISTORICAL INTRODUCTION

Even with the huge progress in the knowledge of drug treatment during pregnancy, medical professionals are still concerned when faced with a pregnant woman needing medication. A concern that is also common in the pregnant women themselves and the family and friends that surround them. This may be because the risk assessment of prescribing drugs during pregnancy has been transformed into a complex multidisciplinary process, which has made obsolete the information about potential teratogenic risk offered by teratogenic drug classifications, such as the FDA and others<sup>1-4</sup>. This complexity goes beyond the required knowledge of medical doctors of many specialties who treat pregnant women. In addition, because new technologies have elongated the reproductive age of women, resulting in older mothers and an increase of chronic disease during pregnancy, doctors with other specialties are also treating pregnant women. Therefore, due to the lack of such **current knowledge** on teratogens and the complexity involved in teratogenic evaluation, the belief remains that **pregnant women should not use medication**: two aspects that cause the physicians fear and insecurity when faced with a pregnant woman who requires treatment. This situation also poses a risk for pregnant women, which may be equivalent to (or higher than) the risk of exposure to real teratogens. Hence, at present, I believe that this lack of information and its consequences are the “teratogen” which should **always** be avoided, leading to the title of this article.

Here, we include the characteristics and complexity related with the teratogenic evaluation are summarized. In addition, it is included a brief review of the existing systems in developed countries that support health professionals in providing appropriate medication during pregnancy in order not to affect embryonic and fetal development. This support also helps prevent the insecurity that the various health professionals may have when treating and dealing with sick pregnant women, with consequent benefits for her and her baby.

## WHY IS IT SO DIFFICULT TO ASSESS THE TERATOGENIC EFFECT?

The identification of drugs (and any other exposure during pregnancy) that causes alterations in human embryonic-fetal development is a very complex process because, as already mentioned, it requires a multidisciplinary approach, including at least knowledge of Embryology, Dismorphology, Genetics, Teratology and Statistics. However, we can summarize the main difficulties in the following points:

- 1. The obvious impossibility in performing human clinical trials to determine the teratogenicity of a drug.** This means that when a new drug is marketed, it is not possible to know if it has a teratogenic effect in humans until this effect is produced. Therefore, it is very important that teratogenic surveillance systems are set up that can identify its effects promptly. This early detection can reduce the number of children who may be affected, and establish standards of safe use. In Spain, the *Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations* (ECEMC) has been conducting this multidisciplinary surveillance since it was started in 1976, and the detailed system of this surveillance was published in 2007<sup>5</sup>. Since 1979, ECEMC has also been involved in monitoring at an international level, as a member of the *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* (ICBDSR)<sup>6</sup>, and of the *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) since 1980<sup>7</sup>.
- 2. Simultaneous exposure to other agents which also are teratogenic.** There are many agents that are known to alter human embryonic and fetal development, so these should be considered in conjunction with the risk assessment of drugs during pregnancy (as discussed below). Among them are the following: maternal illness (both chronic and acute), effects of maternal illness (such as high fever),

- drugs (including alcohol and tobacco), and different chemical and physical factors (both in the workplace as well as at home).
3. **The genetic background of humans.** This determines the susceptibility of each person in their response (resistant or susceptible) to various disease processes, or to develop adverse effects following the exposure to various environmental agents, including drugs. An example is the great variability in adverse effects that different people may suffer after taking the same drug, and the susceptibility to develop cancer as a result of exposure to certain substances, such as lung cancer from exposure to tobacco.
  4. **In each human pregnancy, there exists a risk for birth defects called the population, or baseline, risk.** The probability is estimated to be between 3-6% in each pregnancy that the child will be born with defects of any kind (physical, sensory, mental, functional...), a risk that varies for each type of defect, and which reflects the average susceptibility of the population. This ranges from individuals who are genetically resistant, followed by those with less resistance, to those who are susceptible.
  5. **No environmental factor affects 100% of exposed individuals.** As indicated in the previous point, there is no exposure whatsoever (including drugs) that can be considered 100% safe or 100% harmful for all individuals in the population, including pregnant women and the embryo/fetus. In fact, the existing evidence on teratogens show that even those involving higher risks (such as thalidomide and synthetic retinoids)<sup>8-11</sup> affect 25-30% of infants who were exposed prenatally. This data indicates that 70-75% of pregnancies exposed to these teratogens resulted in the birth of unaffected children, which may lead one to consider that this teratogenic risk is not actually that high. However, these risk values are in fact very large; indeed, a 2% risk is already considered significant. To contextualize the magnitude of that risk value, let us compare it to a well known example: all women over 35 are considered to have a higher risk of having a child with Down syndrome (DS, trisomy 21), which increases with maternal age. However, in women of 35 years the risk has a value of 0.28%, whereas in women of 42 years the risk is 1.7-2%. These increases in risk (which are much smaller than the risks associated with the two mentioned teratogen drugs) are considered important enough, that prenatal diagnostic programs specific to women aged 35/37 years and above have been put in place in most developed countries.
  6. **The lack of cause-effect specificity.** That is, one birth defect (whether physical, mental, sensory or functional) can be produced by a variety of genetic and environmental causes. For example, the malformations caused by prenatal exposure to thalidomide are identical to those seen in many genetic syndromes (i.e. Roberts, thrombocytopenia absent radius (TAR), DK-phocomelia, hypoglossia-hypodactyly, Holt-Oram, Okhiro, Brachmann-de Lange, and others)<sup>8</sup>. But conversely, the same agent (either genetic or environmental) produces different types of malformations in different people, for example thalidomide, isotretinoin and all known teratogens give rise to a variation of expression in different patients. This also occurs in genetic anomalies, in that the same gene can lead to various clinical pictures or syndromes, such as the gene *FGFR3* (fibroblast growth factor receptor 3), in which mutations cause different clinical syndromes such as achondroplasia, hypochondroplasia, thanatophoric dysplasia I and II and Crouzon, among others<sup>12-15</sup>. Therefore, to attribute congenital defects to a drug, first it is necessary to disregard other environmental and genetic causes (including genetic syndromes).
  7. **The identification of human teratogens is a difficult process that requires complex statistical studies.** This complexity stems from the six previous points, starting because clinical trials cannot be carried out, the existence of the baseline, or population risk, and the lack of cause-effect specificity. Thus, to identify if a drug (or other environmental agent), is a human teratogen, it is necessary to

show that the frequency of the defect (or defects) is significantly higher in children of women exposed to the drug, than the frequency of the defect in the offspring of a similar group of mothers not exposed to the drug. Although this analysis is complex, the basic essence of the risk quantification can be understood by simplifying it using the following theoretical example:

- The aim is to analyze whether treatment with drug **A** during the early months of pregnancy is associated with the occurrence of tetralogy of Fallot in children. Under this hypothesis, we assessed the newborns of 10,000 mothers exposed to the drug during the first six months of gestation, and observed that 12 mothers had a child affected by that heart condition. On the other hand, in a similar group of 10,000 mothers **NOT** exposed to drug **A**, 2 of them had a child with tetralogy of Fallot. Dividing these two results: 12 affected children among the exposed mothers, by 2 affected in the unexposed mothers, results in a value of 6. The value obtained indicates that the frequency of affected children among exposed mothers is **6 times higher** than that of the group of unexposed mothers (as the population risk). If the drug were not associated with tetralogy of Fallot, the frequency would not be expected to be more than two affected children among those born to exposed mothers. Therefore, the conclusion of this analysis is that, if a pregnant woman takes drug **A** during the first months of gestation, she multiplies (increases) her baseline risk (which in our example is 2/10,000) of having a child with tetralogy of Fallot by approximately 6.

## DIFFICULTY OF THE TERATOLOGICAL EVALUATION AT THE CLINICAL SETTING

Bearing in mind the previous information, when a woman has undergone treatment in the early months of pregnancy, or when a pregnant woman needs treatment, the evaluation of the potential effects needs to include other data. These include various agents or factors that may also be human teratogens and, in many cases, could entail a greater risk than the pharmacological treatment. This information, which can be different for each mother, should include the patient history, including the following information:

- The exact gestational age at which treatment began and ended, and the dosage,
- The reason for which the treatment was prescribed,
- If other medication has been used, including non-prescription drugs (eg, analgesics, inhalants for colds...etc), doses and why they were used,
- If they have a chronic illness, its treatment and control,
- If they follow a well balanced diet,
- If they smoke and/or drink alcohol and/or consume drugs, specifying the doses, frequency and during what times of the pregnancy,
- If they take any herbal products<sup>16</sup>,
- Occupational exposures for both the woman and her partner from three months before pregnancy,
- Family history of birth defects.

With this information it is possible to make an overall and individualized assessment of the potential risk **attributable** to the drug, or the absence of that drug risk. It can be determined if, being a risk-associated drug, it was used outside the period in which it is known to produce a teratogenic effect. Also, if there is a risk attributable to **any other** agents to which the pregnant woman was exposed, or any genetic-risk factors in their family. Therefore, this assessment will be different for each woman, even for the same medication, depending on at what point of the pregnancy the exposure(s) occurred, and their personal characteristics (commented above). With all this information in hand, it is possible to:

- a. Decide the treatment to be prescribed to the pregnant woman, and importantly, if other treatments are being used, the appraisal of potential interactions. In this regard it should be remembered that, whenever possible, mono-therapy should be followed, as some drug interactions and high doses increase the teratogenic risk.
- b. Evaluate the potential teratogenic risk of the treatment the pregnant woman is currently using.
- c. **Always** bear in mind when prescribing medication to women of childbearing age, that she may be pregnant of only a few days, so the weeks of amenorrhea and negative pregnancy tests are not always reliable.

Finally, it is necessary to explain that obtaining all the data mentioned above is not only absolutely necessary to make a proper assessment, but also for the information that is necessary to be given to the prospective parents, as well as to prevent other conflicts:

- a. Because if these other concomitant factors are not evaluated and the information given to the pregnant women (or the couple or both) is limited to the drug being considered as “not risk-associated” for the embryo-fetus, this could have serious consequences if the child is born with defects.
- b. Because, in such a situation where the child has defects, it is likely that the woman and her family will blame the medical treatment. Even if subsequently it may be recognized that these defects are related to any of the other factors to which the mother was exposed (and were not considered in the assessment of the risk), it will not be easy to convince the parents (and perhaps the judge) that the treatment prescribed by the doctor did not cause the defects in the child.

## SUPPORT SYSTEMS FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS WHO HAVE TO PRESCRIBE MEDICATION DURING PREGNANCY

Taking all of the above into account and with the current state of knowledge, it is necessary to have alternative systems to the standard classification of drugs, that provide support for physicians in their evaluation of the maternal benefit-fetal risk, to select the appropriate treatment in each pregnant woman. These systems are called the Teratology Information Services (TIS), which currently exist in all developed countries (and some developing), and are attended by experts in carrying out that evaluation. In addition, the already-existing TIS have formed networks between themselves to enable a quick consultation, and exchange of knowledge about exposures to rare factors, newly marketed drugs, and medication whose use in pregnant patients is rare, as well as other types of exposures such as different chemicals. In the United States and Canada, the network of these services is called the *Organization of Teratology Information Specialists* (OTIS)<sup>17</sup>, and that of Europe (which also includes Argentina, Australia and Brazil) is called the *European Network of Teratology Information Services* (ENTIS)<sup>18</sup>, of which ECEMC was one of the groups that organized this network in 1991.

The operation of these TIS is similar and based on a telephone consultation, which has the advantage that the doctor can use the service from their clinic before prescribing medication, or to assess a treatment that the patient is following. However, these TIS differ slightly from each other, primarily in the target users, and the type of documentation that they offer to complement the information provided by telephone. Some basically only take calls from women, while others also attend (or only attend) clinicians. Some of these services, after the telephone consultation, send a report on the drug that has been inquired about. The ECEMC group provides two different TIS, one for healthcare professionals and the other aimed for the general public.

The first service attends doctors, midwives, nurses and pharmacists and is called the **Spanish Telephone Information Service for Teratogens (SITTE**, using the Spanish abbreviation). Although the information offered to healthcare professionals focuses

primarily on drug treatments before and during pregnancy (which is the main motive for calls from this group), any other pregnancy-related exposures are also evaluated, such as maternal infections/disease, exposure to X-ray, immunizations, lifestyles, parental occupational exposures, and many others. In each consultation, before offering advice on a particular treatment, all the important information mentioned previously in this article is collected. Thus, the expert attending the call is not only informed about the treatment that is the motive for the call, but also about other risks that the woman may have, and can assess the kind of objective information that should be given to the couple. Moreover, at the end of the call a technical report is offered, by post or email, which is an up-to-date summary of the potential adverse effects, if any, of the requested pharmacologic treatment, along with any other risk factors identified to which the woman or partner have been exposed. Alongside the report are included some of our "PROPOSITUS: ECEMC Fact Sheets"<sup>19-23</sup> on medications or other exposures, which are related to the topic of the query.

The other ECEMC TIS is called the **Telephone Information Service for Pregnant Women (SITE)**, using the Spanish abbreviation), and the operation is the same as that described above. This service addresses the questions of women, and also those of their spouses, or their parents if there are minors involved. The caller is also always offered information on what are the known measures for primary prevention of birth defects, as well as when to begin to apply them to the woman and her partner<sup>24</sup>. The only exception to the questions answered by SITE is technical information related to drug treatments or diseases, which should be requested by the attending physician. In addition, after answering the query, additional information is offered to the caller, which may be: a) to take along to their doctor, b) about certain occupational exposures, to take to their company or occupational health and safety service, c) our "PROPOSITUS" fact-sheets with related information aimed at the general population, and measures to promote primary prevention of congenital defects<sup>24-28</sup>.

## FINAL COMMENT

In reality, what **CANNOT** be used in pregnant women are medications and dosages that are **not fully indicated**. When there is no clear clinical requirement, even for drugs that are considered suitable during pregnancy, this treatment is **absolutely contraindicated** (remember that not all people have the same genetic susceptibility). In general, and as a rule to follow, **any drug treatment during pregnancy has to control the maternal illness, and should implicate the least possible risk for embryo/fetal development**. In other words, it must be assessed whether the disease may also confer a risk for the embryo/fetus, by the assessment of fetal risk-maternal benefit. In addition, the treatments must be used **at the lowest therapeutic doses**. This last aspect is very important, since the molecular weight of the vast majority of drugs does not exceed 600 Dalton. Therefore, the treatment given, and inevitably received by the embryo/fetus, will be of an adult dosage: a quantity that would never be given to a child. For this reason, any medication of any type whatsoever must always be applied starting with the **minimal dosage** and increasing slowly to achieve the desired therapeutic effect. This should be applied also to drugs that are considered "safe" (although, as said before, there does not exist any exposure that is 100% safe for all individuals in the population). An example is the use of paracetamol, which is used without prescription, sometimes at high doses, without considering that more than 4 or 5g could be hepatotoxic for adults. Finally, it should be mentioned that the risk-benefit assessment should continue throughout the entire pregnancy, not just the first trimester, because some drugs, once past the first trimester, may also affect fetal development and the function of various systems such as the kidneys or nervous system. Therefore, this ought to be applied also to over-the-counter products, some of which should not be used during pregnancy (eg. vasoconstrictors), and others which may be used depending on the time of gestation, such as non-steroidal anti-inflammatories, which from the 28-29th week of gestation can cause premature closure of the ductus arteriosus and fetal death.

With respect to drugs that are **completely contraindicated**, there are not many, and most of them fulfil two important aspects: a) some treat diseases for which alternative therapies exist that do not carry risk for embryonic development, b) others often treat non-serious diseases, which can also usually be handled with symptomatic treatment, and there is no risk to the mother, so they should not be used in pregnancy. On the other hand, if a woman of reproductive age has to be treated only by contraindicated drug during the pregnancy (eg. isotretinoin), there are rules for its correct use that include<sup>11</sup>: initiating treatment on the first day of the period in which there is an abundant shedding of the endometrium, and following two contraceptive methods (or abstinence) during the treatment and, depending on the type of drug used, continuing these measures throughout a post-treatment period, which typically ranges from one to three months depending on the characteristics of the drug.

As mentioned earlier in this article, given the complexity of the teratological evaluation of drugs (and any environmental factor), the existence of a telephone information service for teratogens is invaluable for health professionals, as it offers them the latest knowledge that not only exceeds their specialty, but which is constantly evolving. In addition, the service provides other advantages for the health system, not only the avoidance of potential legal problems, but the promotion of an adequate and safe health practice during pregnancy, to prevent alterations during embryonic development. This also lessens maternal distress, reducing pressure on the health system and resulting in large financial savings, as well as the personal satisfaction of the clinician, and the absence of family suffering.

Arriving at this point, it is difficult to understand why not all health authorities in our country recognize and value the need for these excellent, **worthwhile**, and efficient services offered, as also are the SITE and SITTE.

**Acknowledgement:** I would like to thank my colleague Alexandra MacDonald for her invaluable help in the English translation of this article.

## REFERENCIAS

1. **Merlob P, Stahl B.** Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronistic way of counseling. *Teratology.* 2002;66:61-62.
2. **Kweder SL.** Drugs and biologics in pregnancy and breastfeeding: FDA in the 21st century. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82:605-609.
3. **Holmes LB.** Human teratogens: Update 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91:1-7.
4. **Schaefer C.** Drugs safety in pregnancy: Utopia or achievable prospect? Risk Information, risk research and advocacy in Teratology Information Services. *Congenital Anomalies.* 2011;51:6-11.
5. **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;30:307-316.
6. **ICBDSR:** <http://www.icbdsr.org/>
7. **EUROCAT:** <http://www.eurocat-network.eu/>
8. **Martínez-Frías ML.** Talidomida 50 años después. *Med Clin (Barc).* 2012;139:25-32.
9. **Nau H.** Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all-trans-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:S183-187.
10. **Holmes LB.** Teratogen-induced limb defects. *Am J Med Genet.* 2002;112:297-303.
11. **Martínez-Frías ML, Fernández P, García Benítez MR, Real Ferrero MM, Bermejo-Sánchez E.** Propositus n.º 31. Retinoides sintéticos y embarazo. <http://www.fundacion1000.es/Retinoides-sinteticos-y-embarazo>.
12. **Bellus G A, 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. *Am J Hum Genet.* 1995;56:368-373.

13. **Grigelioniene G**, Hagenas L, Eklof O, Neumeyer L, Haereid PE, Anvret M. A novel missense mutation ile538-to-val in the fibroblast growth factor receptor 3 in hypochondroplasia. (Abstract) Hum. Mutat. 1998;11:333 only.
14. **Tavormina PL**, Shiang R, Thompson LM, Zhu Y-Z, Wilkin DJ, Lachman RS, Wilcox WR, Rimoin DL, Cohn DH, Wasmuth JJ. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. Nature Genet. 1995;9:321-328.
15. **Meysers GA**, Orlow SJ, Munro IR, Przylepa KA, Jabs EW. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Nature Genet. 1995;11: 462-464.
16. **García-Benítez MR**, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML. Uso de infusiones y suplementos naturales durante el embarazo procedentes de diversas plantas. Propositus n.º 37. 2012. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/37-12-Propositus\\_Infusiones-F.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/37-12-Propositus_Infusiones-F.pdf)
17. **OTIS**-Organization of Teratology Specialists: <http://www.otispregnancy.org>
18. **ENTIS**-European Network of Teratology Information Services: <http://www.entis-org.com>
19. **Martínez-Frías ML**. ¿Qué medicamentos se pueden usar durante el embarazo? Propositus n.º 26. 2011. <http://www.fundacion1000.es/Que-medicamentos-se-pueden>
20. **Martínez-Frías ML**. Tratamientos con psicofármacos durante el embarazo. Propositus n.º 27. 2011. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/27-11-Propositus\\_Psicofarmacos.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/27-11-Propositus_Psicofarmacos.pdf)
21. **Martínez-Frías ML**. ¿Cuáles son los fármacos que se consideran seguros para su uso durante el embarazo? Propositus n.º 28. 2011. <http://www.fundacion1000.es/Cuales-son-los-farmacos-que-se>
22. **Martínez-Frías ML**, Real Ferrero MM. Tratamiento de las alteraciones de la función tiroidea durante el embarazo. Propositus n.º 30. 2011. <http://www.fundacion1000.es/Tratamiento-de-las-alteraciones-de>
23. **Real Ferrero M**, Martínez-Frías ML. Uso de analgésicos durante el embarazo. Propositus n.º 35. 2012. <http://www.ciberer.es/documentos/guias/ECEMC-propositus%2035-Analgesicos-12.pdf>
24. **Martínez-Frías ML**, Martínez-Fernández ML, Bermejo-Sánchez E. ¿Qué significa planificar un embarazo? Propositus n.º 33. 2012. <http://www.fundacion1000.es/Que-significa-planificar-un>
25. **Martínez-Frías ML**, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Fernández ML. Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica. Propositus n.º 23. 2010. <http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-CLOVE-S>
26. **Martínez-Frías ML**, Bermejo-Sánchez E, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Fernández ML. Síndrome de Alström: Características, Guías diagnósticas y anticipatorias. Propositus n.º 22. 2010. <http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Alstrom>
27. **Martínez-Fernández ML**, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML. Síndromes de microdelección. Propositus n.º 25. 2011. <http://www.fundacion1000.es/Sindromes-de-microdelecion>
28. **García-Benítez MR**, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML. Vacunas durante el embarazo. Propositus n.º 34. 2012. <http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/34-12-Propositus-Vacunas-F.pdf>

**V. OTROS RESULTADOS:  
ACTIVIDAD TRASLACIONAL**

---

## Actividad de los servicios de información telefónica sobre teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2011

### P. Fernández Martín

Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Sección de Teratología. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

### M. Regla García Benítez

Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Sección de Teratología. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

### M. Monserrat Real Ferrero

Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Sección de Teratología. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

### M.L. Martínez-Frías

Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Sección de Teratología. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

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

Corresponsal: [palfer@isciii.es](mailto:palfer@isciii.es)

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 132-139 (2012)

## Summary

### Title: The activity of the Spanish Teratology Information Services (SITTE and SITE) during year 2011

We present a summary of the activity of the two Teratology Information Services: SITTE (for health professionals) and SITE (for the general population) during year 2011. The total number of calls received in both services was 5,340 (829 from SITTE and 4,511 from SITE). We also analyzed calls asking for maternal diseases because some of them, like diabetes and hypertension, can be of risk for the correct prenatal development, either by themselves or by the treatment.

Like all these previous years, drugs have been the main issue of concern in consulting (68.67% SITTE; 40.84% SITE), particularly about psychoanaleptics (12.71% SITTE; 12.55% SITE) and psycholeptics (12.37% SITTE; 12.90% SITE). Sometimes this concern is the reason for many chronic treatments to be withdrawn when knowing about the pregnancy, without taking into account the risk this may bring to the mother's illness.

**Palabras clave/Key words:** Teratógeno, información, SITTE, SITE, riesgo, defecto congénito/Teratogen, information, SITTE, SITE, risk, congenital defect.

## INTRODUCCIÓN

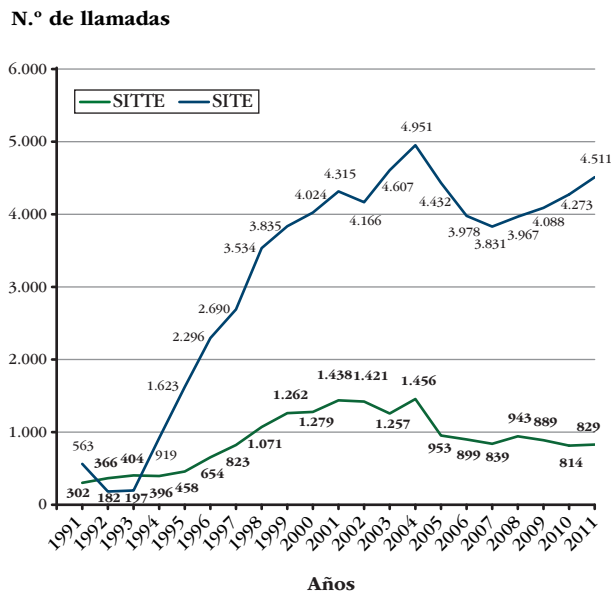
El principal objetivo de los Servicios de Información Telefónica (SIT) sobre Teratógenos es ofrecer a los profesionales sanitarios la información necesaria para la selección de las medidas terapéuticas adecuadas a cada mujer embarazada. Una información que se basa en los conocimientos científicos más actuales sobre diferentes áreas (como se expone en el trabajo de Martínez-Frías<sup>1,2</sup>, de este Boletín). A través de estos Servicios, se ayuda a que las medidas terapéuticas que se han de aplicar a cada mujer embarazada proporcionen el mejor cuidado posible para la salud materno/fetal. En nuestro país se establecieron dos SIT en 1991, uno dirigido sólo a profesionales sanitarios, llamado Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE), y otro para la población general, el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE).

Sin embargo, la evaluación del tratamiento adecuado para cada mujer embarazada es una labor muy especializada y laboriosa que requiere tiempo y conocimientos muy específicos. Por eso, en la situación actual de crisis económica, los SITs se imponen como una herramienta sanitaria de bajo coste y alta eficacia. Mucho más, porque la información que se ofrece en cada llamada, es el resultado de la valoración del tratamiento considerando las características de la enfermedad en cada paciente y el conjunto de otros aspectos de la mujer (hábitos tóxicos, índice de masa corporal, otras patologías, incluyendo las crónicas y sus tratamientos, exposiciones ocupacionales,...) y su pareja. Esta valoración multidisciplinar, además de ofrecer una información que previene alteraciones del desarrollo, va a evitar una utilización excesiva de los servicios de salud, con el gasto que ello conllevaría.

## RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LA ACTIVIDAD LOS DOS SIT DE NUESTRO PAÍS: EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATÓGENOS ESPAÑOL (SITTE) Y EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE), DURANTE EL AÑO 2011

El número total de llamadas recibidas durante el año 2011 ha sido de 5.340 llamadas, siendo **829** recogidas en el SITTE y **4.511** en el SITE. En la distribución por años (*Gráfica 1*) se observa el incremento de llamadas de la población (fundamentalmente mujeres embarazadas) que se viene produciendo desde el año 2007, manteniéndose más estable en el SITTE. En concreto, en el año 2011, se han recibido en el SITE 238 llamadas más que en el año anterior. Sin embargo, en el Servicio para profesionales sanitarios (SITTE) sólo ha habido 15 llamadas más que en el 2010. La menor utilización del SITTE, se debe a que muchas Comunidades Autónomas, no han mantenido la ayuda necesaria para el funcionamiento del Servicio para profesionales médicos, lo que se ha agravado con la crisis económica.

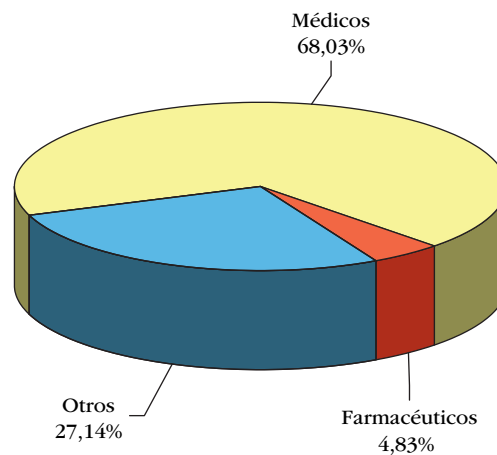
Gráfica 1. Evolución anual del número de llamadas realizadas al SITTE y SITE



### ACTIVIDAD DEL SERVICIO PARA PROFESIONALES SANITARIOS (SITTE)

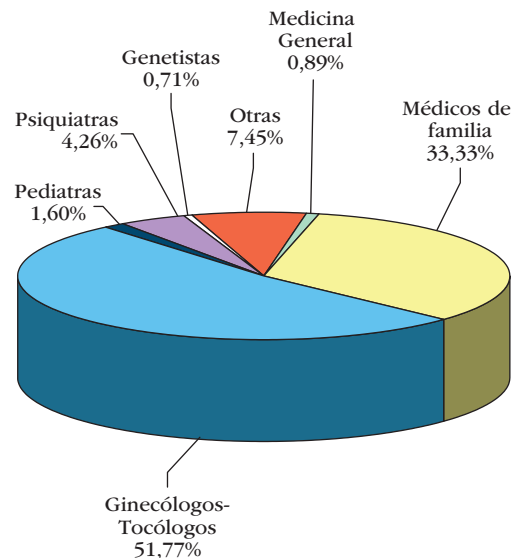
La distribución por el tipo de usuario que consultó al SITTE durante el año 2011 (Gráfica 2) se mantiene prácticamente igual que en años anteriores. Los profesionales sanitarios que más utilizan el servicio continúan siendo los médicos, que han realizado 564 llamadas (68,03% del total de llamadas recibidas, frente al 67,44% del año anterior). El segundo grupo ha sido el que denominamos “Otros” (que incluye Diplomados Universitarios en Enfermería y sobre todo matronas/es), con 225 llamadas (27,14%, frente al 26,41% del 2010). Los farmacéuticos se mantienen como el colectivo sanitario que menos utiliza el servicio, habiendo disminuido en este año, ya que ha habido 40 llamadas, que suponen el 4,83% en relación con el 6,14% del año anterior.

Gráfica 2. Distribución de las llamadas atendidas en el SITTE por tipos de usuarios



La misma situación se observa en la distribución por especialidades de los médicos que han consultado al SITTE durante el 2011 (Gráfica 3), ya que las proporciones sólo muestran variaciones pequeñas con respecto al año anterior. Algo más de la mitad de las llamadas recibidas (51,77%) han sido realizadas por ginecólogos/tocólogos, seguidos por los médicos de atención primaria (33,33%). El grupo de "Otras", que engloba todas aquellas especialidades médicas distintas a las especificadas en la Gráfica 3, ocupa el tercer puesto (7,45%), pero disminuye frente al año anterior, que en este grupo supuso el 15,66% del total de la gráfica.

Gráfica 3. Distribución de las llamadas atendidas en el SITTE por especialidades médicas



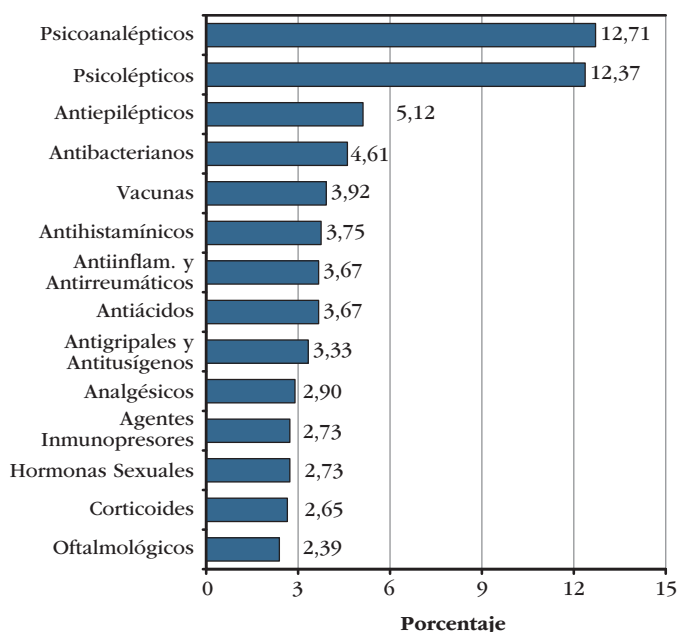
En la Tabla 1 se recogen los motivos por los que se ha consultado; aclarando que la diferencia entre el número total de llamadas y el mayor número de motivos de consulta, se debe a que en una misma llamada se suele preguntar por varios factores (por ejemplo, el riesgo que puede tener una determinada patología materna, las pruebas diagnósticas realizadas y el tratamiento prescrito). En este apartado, igual que en los anteriormente comentados, no se han producido variaciones, ya que los fármacos siguen siendo el motivo más frecuente de consulta (68,67%), seguidos por las exposiciones a agentes físicos en el ámbito médico, aunque con una gran diferencia en el porcentaje de consultas (5,59%). Las siguientes dos posiciones son diferentes a las del año 2010, en el que fueron ocupadas por las exposiciones a agentes químicos en el medio doméstico (4,20%) y en el medio laboral (2,16%); mientras que en el año 2011 han sido las exposiciones a químicos en el medio laboral (3,18%), seguidas por las consultas sobre exposiciones paternas (2,52%).

Tabla 1. Clasificación de las llamadas por motivo de consulta

MOTIVO DE CONSULTA	SITTE		SITE	
	N.º	%	N.º	%
<b>Problemas Médicos</b>	<b>686</b>	<b>75,14</b>	<b>2.995</b>	<b>54,22</b>
Medicamentos	627	68,67	2.256	40,84
Enfermedades	8	0,88	570	10,32
Agentes Físicos	51	5,59	169	3,06
<b>Medio Doméstico</b>	<b>33</b>	<b>3,61</b>	<b>629</b>	<b>11,39</b>
Agentes Químicos	20	2,19	352	6,37
Agentes Físicos	13	1,42	242	4,38
Agentes Biológicos	0	0,00	35	0,63
<b>Medio Laboral</b>	<b>43</b>	<b>4,71</b>	<b>196</b>	<b>3,55</b>
Agentes Químicos	29	3,18	94	1,70
Agentes Físicos	12	1,31	96	1,74
Agentes Biológicos	2	0,22	6	0,11
<b>Estilo de Vida</b>	<b>20</b>	<b>2,19</b>	<b>354</b>	<b>6,41</b>
Alcohol	2	0,22	36	0,65
Tabaco	2	0,22	17	0,31
Cafeína	1	0,11	7	0,13
Drogas	3	0,33	12	0,22
Alimentación	12	1,31	282	5,10
<b>Otros Motivos</b>	<b>131</b>	<b>14,35</b>	<b>1.350</b>	<b>24,44</b>
Edad Materna	0	0,00	8	0,14
Edad Paterna	0	0,00	3	0,05
Exposición Paterna	23	2,52	60	1,09
Problema Genético	4	0,44	33	0,60
Informe General	0	0,00	6	0,11
Diagnóstico Prenatal	9	0,99	291	5,27
Lactancia	19	2,08	110	1,99
Otros	76	8,32	839	15,19
<b>TOTAL MOTIVOS</b>	<b>913</b>	<b>100</b>	<b>5.524</b>	<b>100</b>
<b>TOTAL LLAMADAS</b>	<b>829</b>		<b>4.511</b>	

En cuanto a los medicamentos cuyo uso durante el embarazo preocupa más a los profesionales sanitarios, siguen siendo los psicofármacos, como se muestra en la [Gráfica 4](#). Sin embargo, y aunque los diferentes grupos de psicofármacos mantienen los mismos primeros puestos en su frecuencia sobre el total de consultas, ha habido algunos cambios en cuanto a las posiciones que tenían en el año 2010. Así, en ese año los tres primeros fueron: psicodélicos (13,93%), psicoanalépticos (11,53%) y antiepilépticos (6,47%), mientras que en el 2011 los más frecuentes han sido los psicoanalépticos (12,71%) seguidos por los psicodélicos (12,37%) y antiepilépticos (5,12%). Resulta destacable la gran variedad de fármacos por la que se consulta, habiéndose preguntado este año por 83 subgrupos terapéuticos diferentes (4 más que el año anterior).

Gráfica 4. Grupos farmacológicos más consultados en el servicio dirigido a profesionales (SITTE)

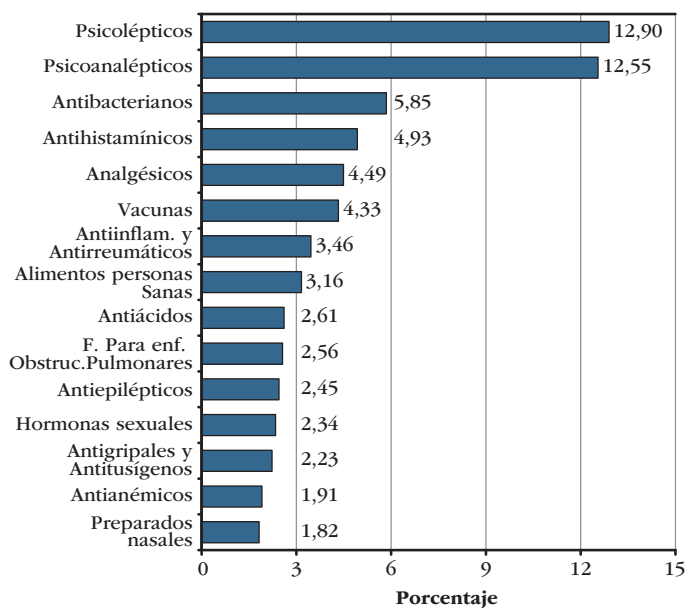


## ACTIVIDAD DEL SERVICIO PARA LA POBLACIÓN GENERAL (SITE)

Como viene siendo habitual, la gran mayoría de las llamadas recibidas en el SITE durante el año 2011, fueron realizadas por mujeres que estaban embarazadas en el momento en que realizaban la consulta, que alcanzaron el 80,56% de las 4.511. Las restantes llamadas se reparten entre los grupos de mujeres no embarazadas (13,52%, 610 llamadas) y el de "otros" (5,92%, 267 llamadas).

Como se muestra en la [Tabla 1](#), los medicamentos han sido el motivo más frecuente de consulta por la población general (40,84%), seguidos por las enfermedades maternas (10,32%), las exposiciones en el medio doméstico (o de forma ocasional) a agentes químicos (6,37%) y las técnicas de diagnóstico prenatal (5,27%).

Gráfica 5. Grupos farmacológicos más consultados en el servicio dirigido a la población general (SITE)



A la población general los medicamentos que más le preocupan son también los psicofármacos, manteniendo el mismo orden de preguntas que el año anterior. Los psicodélicos con un 12,90% del total de llamadas sobre fármacos, seguidos por los psicoanalépticos con un 12,55% y antibacterianos sistémicos con un 5,85%, fueron los grupos terapéuticos más consultados por las mujeres embarazadas o que planificaban una gestación. El número total de subgrupos terapéuticos consultados fue también muy alto (100 tipos diferentes), siendo 17 subtipos más que entre los profesionales sanitarios que consultaron al SITTE.

El número de llamadas recibidas preguntando por hábitos tóxicos en las mujeres embarazadas o en las que planifican un embarazo, sigue siendo pequeño. En el año 2011 sólo hubo 72 consultas (una más que el año anterior), de las cuáles 36 llamadas fueron sobre consumo de alcohol (0,65% sobre el total recibidas), 17 sobre tabaco (0,31%), 12 por drogas (0,22%) y 7 por cafeína (0,13%). Durante el año 2011, entre las mujeres que aportaron datos sobre hábitos tóxicos, el 22,59% eran fumadoras, y el 37,39% consumían alcohol, por lo que está claro que existe una proporción muy considerable de mujeres que desconoce los efectos de estas sustancias durante el embarazo. Un dato que se debe evaluar para establecer campañas con información específica en relación con los efectos nocivos del consumo de tabaco y alcohol durante la gestación, que sean suficientemente claras y lleguen a todos los estratos sociales de la población.

## CONSIDERACIONES SOBRE ALGUNA DE LAS ENFERMEDADES MATERNAS

El principal objetivo de los dos Servicios SITTE y SITE, es la prevención primaria de los defectos congénitos y eso pasa por una adecuada planificación del embarazo, y su control médico. Es ampliamente conocido que algunas enfermedades crónicas maternas aumentan el riesgo para el desarrollo embrionario y fetal, así como para la salud materna, como es el caso de la diabetes, la hipertensión, la epilepsia y algunas patologías autoinmunes. Por ello, dado que en estos casos es especialmente importante el control preconcepcional, ya existen unidades para embarazos de riesgo que propician un adecuado control para que el niño nazca sano, y se mantenga la salud materna. Sin embargo, cuando no se dispone de esas unidades, o se trata de otras enfermedades, la situación no es tan favorable. De hecho, en los dos Servicios se suelen recibir llamadas de mujeres con enfermedades crónicas a las que sus médicos (incluso especialistas) les han quitado el tratamiento al conocer que están embarazadas. Esta situación es preocupante en algunas situaciones frecuentes; por ejemplo, mujeres con asma grave, controlado con varios fármacos, a quienes su médico de cabecera se los retira todos porque está embarazada, o en mujeres con psicosis a las que les ocurre lo mismo y que no consiguen que sus médicos les prescriban la medicación que necesitan, porque están embarazadas. En la inmensa mayoría de estas enfermedades hay tratamientos que no incrementan el riesgo basal de cada persona, por lo que pueden ser utilizados durante el embarazo. Por otra parte, el riesgo de que la madre muera por falta de tratamiento, no se debe dejar de valorar.

## COMENTARIOS

Como en años anteriores, es importante seguir insistiendo en que la finalidad de ambos Servicios no es sólo contestar si el motivo de consulta incrementa, o no, el riesgo poblacional para malformaciones congénitas que tiene cada pareja, en cada embarazo (estimado entre un 2 y un 6%). La finalidad es hacer una valoración global del riesgo de cada pareja, considerando otros factores individuales como las enfermedades maternas, la existencia de hábitos tóxicos (consumo de alcohol, drogas y tabaco), exposiciones ocupacionales... Esto supone que no se trata de responder a una pregunta sobre un factor

de riesgo, sino evaluar a cada pareja, para que no sólo el tratamiento sea adecuado, sino para evitar otros agentes de riesgo para propiciar que el hijo nazca sano.

La labor de asesoramiento individualizado que se hace en las consultas telefónicas se ve reforzada con la elaboración de los llamados **“PROPOSITUS”, Hojas Informativas del ECEMC** en las que, de una forma clara, breve y concisa, se resume la información práctica disponible sobre el empleo de fármacos durante el embarazo o algunas enfermedades. En el año 2011 se han publicado las siguientes hojas PROPOSITUS: número 26 *“¿Qué medicamentos se pueden utilizar durante el embarazo?”*; número 27 *“Psicofármacos y embarazo”*; número 28 *“¿Cuáles son los fármacos que se consideran seguros para su uso durante el embarazo?”*; n.º 30 *“Tratamiento de las alteraciones de la función tiroidea durante el embarazo”*; número 31 *“Retinoides sintéticos y embarazo”*; y número 32 *“Tratamientos con antibistamínicos (H1A) durante el embarazo”*.

Todos los PROPOSITUS están disponibles en: [www.fundacion1000.es](http://www.fundacion1000.es) y en: [www.ciberer.es](http://www.ciberer.es)

La finalidad de los TIS así como los hechos prácticos de su función encajan perfectamente en lo enunciado en el artículo 63 de la Ley General de Sanidad, en lo que se refiere a una medicina eficiente, en condiciones de igualdad efectiva en el acceso, independientemente del lugar de residencia. Añadiríamos que a un bajo coste, aspecto éste decisivo en la situación económica actual. Una baja inversión con un alto rendimiento. Sin embargo, aún no se ha conseguido esa igualdad en el acceso a estos Servicios.

## REFERENCIAS

1. **Martínez-Frías** ML. Prescripción de fármacos durante el embarazo: ¿Cuáles son los “teratógenos” que siempre se deben evitar? Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2012;VI(2):112-122.
2. **Martínez-Frías** ML. Prescribing drugs during pregnancy: What are the “teratogens” that should always be avoided? Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2012;VI(2):123-130.

**RESÚMENES DE LOS POSTERS PRESENTADOS EN LA XXXV REUNIÓN ANUAL DEL ECEMC, CELEBRADA EN SALAMANCA DURANTE LOS DÍAS 25-27 DE OCTUBRE DE 2012**

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 140-162 (2012)

**P.1 CATARATA CONGÉNITA BILATERAL EN NIÑA DE 2 AÑOS JUNTO CON CIR GRAVE/ ENANISMO****A. Barcia Ramírez, J. Márquez Fernández, P. Castilla Ruiz, L. Acosta Gordillo***Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Sra. de Valme. Sevilla.***Introducción**

Presentamos el caso de una niña de 19 meses que presentó al nacimiento catarata congénita bilateral, junto con CIR grave, con aspecto de enanismo troncal.

**Caso clínico**

**Antecedentes familiares:** Padres jóvenes, no consanguíneos. El padre tiene una lesión retiniana atrófica diagnosticada ya de adulto, con el cristalino normal. La madre trabaja como soldadora. Primera gestación de la pareja. No otros antecedentes de interés.

**Antecedentes personales:** Gestación que cursa sin complicaciones. Parto eutócico. EG 37+4 semanas. Peso al nacer: 2.100 g. (P3), Longitud 40 cm. (-2.5 DS), PC 32 cm. (P25). Cataratas congénitas bilaterales. **Exploración:** Microsoma, con macrocefalia relativa. Fontanela anterior amplia. Braquicefalia, frente cuadrada amplia. Escleras algo azuladas, nariz chata, raíz nasal amplia. Orejas de implantación algo baja, con forma normal. Cuello corto y ancho. Cortedad de miembros y tronco, con aumento leve de diámetro anteroposterior. Extremidades simétricas, leve aspecto de rizomelia. Resto de la exploración normal.

**ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS**

**Serología TORCH:** Negativa. **Ecografía ocular:** ambas cámaras vítreas de similar tamaño, anecogénicas, sin imágenes sugestivas de desprendimiento de retina; trayecto del nervio óptico y las porciones de contenido retroocular accesibles a la exploración, no muestran anomalías. **Mapa óseo:** Normal. **EAB, amonio, lactato, ecografía cerebral y abdominal:** Normales. **Cariotipo:** 46,XX normal. **Estudio de microdeleciones intersticiales frecuentes (MLPA):** Normal. **Ecocardiografía:** Ductus permeable pequeño. **Sustancias reductoras en orina:** Negativas. **Galactosa en plasma:** Negativo. **Ácidos grasos de cadena muy larga:** Normales. **Hormona del crecimiento y factores de crecimiento asociados a la insulina:** Normales.

**EVOLUCIÓN**

Actualmente, la paciente tiene 23 meses. Fue intervenida de las cataratas y también de nistagmus secundario a la intervención. No ha tenido otros problemas de salud importantes. Está en seguimiento por Atención Temprana, y la evolución del desarrollo psicomotor es adecuada, presentando leve retraso en algunos aspectos, como la marcha autónoma o la manipulación de objetos, aunque es achacable al déficit de visión de la paciente y al retraso pondoestatural. Presenta buena interacción social y dice algunos bisílabos, señalando lo que quiere. En la última revisión, realizada a los 19 meses, presentaba los siguientes datos antropométricos: Peso 8 kg. (<P3); Longitud: 68 cm. (8 cm. por debajo del P3); PC: 48,5 cm. (P50-75). En la exploración, sigue presentando enanismo troncal, con cuello corto y aumento del diámetro anteroposterior, y discreto acortamiento de miembros, pero no llamativo. Presenta macrocefalia relativa, con frente amplia y braquicefalia. Resto de exploración similar a la descrita previamente.

## Comentarios/Conclusiones

Presentamos el caso de esta paciente con CIR grave, enanismo troncal, y cataratas congénitas bilaterales, en el que no hemos sido capaces de hallar un diagnóstico concreto, ya que no encaja con ningún cuadro sindrómico descrito en el que aparezcan cataratas congénitas, como la galactosemia, o la condrod displasia punctata (mapa óseo normal y estudios metabólicos normales).

Los rasgos dismórficos de la paciente son leves, y la búsqueda en la London Dysmorphology Database tampoco ha mostrado ningún resultado compatible con su patología.

Esperamos que la presentación del caso en la Reunión del ECEMC ayude a esclarecer el diagnóstico de nuestra paciente, sobre todo para poder ofrecer a los padres un riesgo de recurrencia más exacto para próximos embarazos.

## P.2 ALBINISMO OCULOCUTÁNEO EN EL RECIÉN NACIDO

**N. Bejarano Ramírez, M. Rosich del Cacho, L. Ruiz Fraile, M. Ludeña del Río, I. Raya Pérez, C. López-Menchero, M.A. G.º Cabezas**

*Servicio de Pediatría. Neonatología. Hospital General de Ciudad Real.*

### Introducción

La presencia de discromías en la exploración del recién nacido suele ser un hallazgo habitual en nuestra práctica clínica diaria. Se dividen en hiperpigmentaciones e hipopigmentaciones. Las hipopigmentaciones se deben principalmente a la alteración congénita o adquirida en cualquiera de los pasos que conducen a la síntesis, transporte o degradación de la melanina.

### Caso clínico

**Antecedentes familiares:** Padre 30 años. Primos hermanos. Subsaharianos. Tía y sobrinos de piel clara.

**Antecedentes obstétricos:** Madre 20 años. G1A0.

Embarazo controlado en España. Parto eutócico a las 40 semanas de edad gestacional. No reanimación.

**Recién nacido** mujer, de peso 3.400 g. (p50). Longitud: 50 cm. (p50). Perímetro Cefálico: 34 cm. (p25). Fenotipo: hipopigmentación de piel, pelo blanco, ojos azul-grisáceos.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Valoración por **Dermatología:** indica medidas de fotoprotección y gafas.
- **Oftalmología:** polo anterior del iris transparente. Hipopigmentación retiniana. Hipoplasia de fovea.
- **Estudio genético:** mutación gen *OCA2*.

**Evolución:** Aparición de nevus hiperpigmentados en tronco. Fotofobia intensa y disminución de la agudeza visual. Adquisición de hitos del desarrollo de forma adecuada.

### DISCUSIÓN

El albinismo oculocutáneo es un grupo de trastornos heredados de la biosíntesis de melanina, que se caracterizan por una reducción en la pigmentación del pelo, la piel y los ojos. Frecuencia de 0,025/10.000 (ECEMC 1980-2007). Se clasifica en varios subgrupos: OCA 1A (forma más grave, que se caracteriza por una ausencia total de producción de melanina), OCA 1B, OCA 2, OCA 3 y OCA 4 (con pequeña producción de pigmento).

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos: hipopigmentación de pelo y piel, junto con las alteraciones oculares (nistagmo, hipopigmentación del iris, hipopigmentación de la retina, hipoplasia de fovea, estrabismo, disminución de agudeza visual y fotofobia intensa). La clínica compartida en las diferentes formas de albinismo oculocutáneo, obliga a la realización del estudio molecular para caracterizar el defecto genético y así, el subtipo de albinismo oculocutáneo.

El albinismo oculocutáneo tipo 2 es la forma más común entre negros americanos y del este de África. Tiene herencia autosómica recesiva. Se debe a mutaciones en el gen *OCA2* (anteriormente llamado gen P) (OMIM 611409), localizado en 15q11.2-q12, que codifica una proteína importante para la formación adecuada de los melanosomas y para el procesamiento normal y transporte de proteínas del melanosoma.

## Conclusión

Aunque el albinismo oculocutáneo no conlleva riesgo vital para el paciente, la elevada incidencia de cáncer de piel y la limitación visual de los afectos obliga a un seguimiento multidisciplinar. El diagnóstico molecular para caracterizar la mutación causante, permite también la posibilidad de realizar el consejo genético a la familia y estimar riesgos para próximos embarazos.

## P.3 PATOLOGÍA OCULAR CONGÉNITA A PROPÓSITO DE 2 CASOS

P. del Villar Guerra, E. Infante López, C. Escribano García, R. Izquierdo Caballero, M.J. Sánchez Marcos, F. Centeno Malfaz\*

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

\* Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

## Introducción

Las malformaciones del segmento anterior comprenden un grupo de alteraciones que se deben a uno o varios factores, que pueden ser: genéticos, infecciosos, inflamatorios, tóxicos, metabólicos, traumáticos o mecánicos, y dependerán en gran medida de la fase del desarrollo embrionario en la cual ejerzan su influencia: durante la organogénesis, o durante la diferenciación del segmento anterior. Las malformaciones oculares son un problema infrecuente e importante, ya que pueden ocasionar discapacidad visual grave. En países subdesarrollados las infecciones y las carencias son las primeras causas de ceguera. Sin embargo, en países desarrollados son los defectos congénitos. El estafiloma anterior congénito bilateral es un trastorno ectásico donde una córnea opaca recubierta en la parte posterior por tejido uveal sobresale a través de la fisura palpebral dándole una coloración azulada a la córnea. La mayoría de los casos son unilaterales y con pronóstico visual variable. Esta es una entidad poco conocida, cuya frecuencia no está aún establecida. Resulta de interés presentar estos casos, por la importancia de conocer e identificar sus principales manifestaciones clínicas para establecer un diagnóstico precoz, lo que hace posible la estimulación e intervención temprana. La aniridia es una ausencia de iris con hipoplasia foveal asociada; anomalía infrecuente, presente de forma aislada o como parte del síndrome WARG; es bilateral y parcial en la mayoría de los casos; la agudeza visual suele estar afectada y se asocia a otras patologías oftalmológicas.

## Casos clínicos

### Caso 1

Recién nacido varón a término de peso adecuado para la edad gestacional, sin antecedentes familiares, prenatales, ni perinatales de interés, no consanguinidad, diagnosticado de estafiloma congénito bilateral. **Las exploraciones complementarias** fueron: **ecografía cerebral, abdominal y cardíaca:** normales, salvo foramen oval permeable; **ecografía ocular:** OI→línea hiperintensa en cavidad vítrea interior de alta reflectividad, compatible con desprendimiento de retina. OD→ no se aprecia desprendimiento de retina ni de coroides; **potenciales visuales:** detectables en ambos ojos; **estudio genético:** cariotipo normal, **screening del Síndrome de Peter plus** negativo. El pronóstico visual es pobre debido a las graves lesiones de las estructuras del segmento anterior y no disponer de un tratamiento útil. En nuestro paciente el ojo izquierdo tuvo que ser enucleado por perforación y posterior colocación de prótesis y en el ojo derecho se le realizó un trasplante de cornea, posterior al cual tuvo un desprendimiento de retina. El pronóstico visual actual es la ceguera. En la actualidad presenta escasa ganancia ponderoestatural y retraso en el desarrollo psicomotor.

### Caso 2

Recién nacida a término con peso adecuado para su edad gestacional; sin antecedentes familiares, prenatales ni perinatales de interés, diagnosticada al nacimiento de aniridia parcial bilateral. **Las exploraciones**

complementarias fueron: **estudio citogenético:** 46,XX con delección del cromosoma 11 (región p11.2p14). **Biología molecular** (técnica **MLPA**) delección gen *PAX6* (heterocigoto), *WT1* sin anomalías y delecciones complementarias en genes *BDNF*, *FSHB*, *DCDC1*, *E2P4* y *DKF7* (heterocigoto). **Ecografía cerebral:** ligera asimetría de ventrículos laterales, sin significado patológico. **Ecografía abdominal-renal:** dilatación pielocalicial izquierda grado I.

## Conclusiones

Las malformaciones oculares congénitas son una entidad poco frecuente con evolución variable. Su conocimiento nos llevará a asesorar a la familia sobre esta entidad infrecuente, a un diagnóstico precoz que en algunos casos determinará un mejor pronóstico visual y un menor grado de discapacidad, así como a mejorar significativamente la calidad de vida del paciente.

## P.4 DISPLASIA CLEIDOCRANEAL

P. Santos, A. Bergehan, M.I. Sevilla, J. Guarín, P. Rojo, J. Díaz, A. Holgueras, A. Pantoja, V. Félix\*

Unidad Neonatal. Hospital Virgen De La Salud. Toledo.

\* Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

## Introducción

La displasia cleidocraneal (CCD, de sus siglas en inglés) es un síndrome de escasa prevalencia que se caracteriza por un defecto en la osificación membranosa (bóveda craneal, clavículas, dientes) y endocranal (huesos largos, vértebras, pelvis). Los pacientes presentan un espectro fenotípico amplio, siendo sus características más destacadas: la aplasia/hipoplasia claviclar (hombros estrechos y caídos, con posibilidad de aproximar ambos hacia línea media), la macrocefalia y braquicefalia con abombamiento frontal y cierre tardío de suturas, los dientes de aparición tardía y supernumerarios, así como la talla baja. Otras anomalías que se pueden asociar son el estrechamiento de la pelvis, escoliosis, tórax campaniforme, hendidura palatina, micrognatia o fragilidad ósea.

El diagnóstico inicial es clínico y radiológico. Sin embargo, es necesario el estudio molecular para la confirmación del mismo. Dentro del diagnóstico diferencial hay que incluir, principalmente, el síndrome de Crane-Heise (LL/FP, hipoplasia de clavícula, hipoplasia genital; AR), la displasia mandíbulo-acral, la picnodisostosis, el síndrome de Yunis-Varon, y la hipofosfatasa.

La CCD se transmite de forma autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad variable. Está causada por mutaciones heterocigóticas en el gen *RUNX2* (*CBFA1*), localizado en el cromosoma 6 (6p21), que codifica el factor específico *Osf2/Cbfa1*, regulador de la diferenciación de los osteoblastos y la morfogénesis del esqueleto. Sin embargo, los casos esporádicos (mutaciones “de novo”) pueden darse hasta en un 40%. La frecuencia registrada en el ECEMC es de 0,48/100.000 recién nacidos.

## Casos clínicos

### Caso 1

Varón de 3 años, padres sanos no consanguíneos, remitido por fenotipo peculiar y sospecha de CCD. A la **exploración** presenta puente nasal bajo, incisivos laterales pequeños, frente ancha, resto claviclar palpable bilateral, esternón corto, caja torácica estrecha y alteraciones ungueales y falángicas. Desarrollo psicomotor normal. Somatometría: talla y peso en P25. Se realiza estudio molecular a los padres y al paciente (pendiente de resultado).

### Caso 2

Varón nacido a término, con peso en P25 y talla en P75, que **presenta:** fontanela anterior amplia, reborde óseo occipital y clavículas difícilmente palpables, por lo que se realiza seguimiento en Consultas para estudio. Padres sin alteraciones fenotípicas ni consanguinidad. Durante la gestación se realiza amniocentesis debido a ausencia de tabique nasal en las ecografías. Pendiente de resultado del estudio molecular familiar.

## Comentarios/Conclusiones

La CCD muestra una gran variabilidad de alteraciones y es necesario realizar un seguimiento por el riesgo de complicaciones asociadas. Los niños con CCD presentan una estatura por debajo de la talla diana, aunque en algunas ocasiones su talla final llega a ser normal para su edad. Así mismo, tienen mayor probabilidad de problemas ortopédicos (pie plano, genu valgo, escoliosis) y pelvis estrecha (condicionando alto índice de cesáreas). El cierre tardío de las suturas y fontanelas puede requerir el uso de casco para protección cerebral. Por otro lado, son frecuentes los problemas de audición debido a malformaciones palatinas y de la trompa de Eustaquio, siendo habituales las otitis medias y otras complicaciones respiratorias superiores, como sinupatías, que se ven favorecidas también por la posibilidad de inmunodeficiencias. Debe valorarse la obstrucción de la vía aérea durante el sueño. Precisan revisiones dentales periódicas, siendo recomendable la primera consulta odontológica en el primer año de vida.

Cabe destacar que el desarrollo intelectual es habitualmente normal. Pueden beneficiarse de programas de psicomotricidad, pues presentan un retraso motor leve en los primeros años de vida o requerir apoyo psicológico si aparecen trastornos del comportamiento.

El diagnóstico de la CCD se basa en las características clínico-radiológicas, pero resulta conveniente la confirmación genética. La identificación de las mutaciones responsables permitirá facilitar el asesoramiento genético y ampliar el conocimiento de las bases genéticas de la osteogénesis.

## P.5 DISOSTOSIS CRANEOFACIAL HIPOMANDIBULAR: DOS NUEVOS CASOS

G. Pi<sup>1,5</sup>, L. Pedrola<sup>2</sup>, E. García<sup>3</sup>, J. Cervera<sup>3</sup>, A. Zúñiga<sup>2</sup>, G. Muñoz<sup>1</sup>, L. Morell<sup>4</sup>

1. Servicio Pediatría.

2. Unidad de Genética.

3. Servicio de Obstetricia.

4. Servicio Anatomía Patológica. Hospital Universitario de la Ribera. Alzira.

5. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

### Introducción

La disostosis craneofacial hipomandibular (OMIM 241310) (HFD, de sus siglas en inglés), es una entidad poco conocida (cuatro casos publicados hasta la fecha), que comprende varias anomalías, de las cuales, la más representativa implica un defecto del desarrollo de la porción ventral del primer arco branquial, junto con alteraciones extracefálicas. Se caracteriza por hipoplasia mandibular, maxilar y del arco cigomático, protrusión de la parte inferior de la cara, apertura bucal mínima, labios fruncidos, persistencia de la membrana bucofaríngea, fusión mandibular, hipoglosia, atresia de coanas, orejas bajas, no medializadas, exoftalmos y craneosinostosis. Otras alteraciones: defectos cardíacos, coloboma de nervio óptico, defectos de laringe, tráquea y pulmones, útero bicorne y retraso mental. Letal en tres de cuatro casos.

### Caso clínico

Padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes relevantes ni exposición a tóxicos, de origen africano y español, con dos abortos espontáneos y dos fetos polimalformados que fueron estudiados en nuestro hospital: Dos varones de 20 semanas de gestación, con hipoplasia malar, proptosis ocular, nariz corta, punta nasal plana, microstomía, protrusión de la boca y labios fruncidos, singnatia. Orejas pequeñas, bajas, lengua presente y cráneo normoconformado. Además, presentan: el primero, hernia diafragmática, hipoplasia intestinal, estenosis duodenal, malrotación intestinal, esbozo de intestino delgado, y atresia de ano; el segundo: atresia esofágica, hipoplasia intestinal, atresia de intestino delgado, malrotación intestinal y quiste de duplicación intestinal.

### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

**TAC del macizo facial:** hipoplasia maxilar marcada y agenesia de arco cigomático, hipoplasia mandibular muy acusada, agenesia ramas mandibulares. Resto de **serie esquelética** sin hallazgos de significación patológica. **Cariotipo** convencional 46,XY, normal.

## Comentarios/Conclusiones

La HFD se encuadra en los síndromes de primer arco branquial, junto con el complejo agnatia-otocefalia (AOC), síndrome óculo-aurículo-vertebral, síndrome de Treacher-Collins, disostosis acrofaciales y síndrome aurículo-condilar. Su nombre resalta la importancia de las anomalías del tercio inferior de la cara frente a los otros síndromes, sobre todo el complejo AOC. Los tres casos ya publicados y los dos que aquí se presentan tienen el mismo patrón de alteraciones: ausencia casi completa de la mandíbula, excepto su porción anterior, y este rudimento mandibular fusionado al maxilar, que junto con la boca prominente y los labios fruncidos confieren a la boca un aspecto único. Singnatia, proptosis y orejas similares. Nuestros casos no tienen craneosinostosis, pero son fetos de 20 semanas, por lo que no se excluye. La demostración de dos casos parcialmente concordantes en cuanto a la presencia de defectos que no habían sido descritos en la HFD (atresia esofágica, atresia duodenal, malrotación intestinal, atresia de ano y hernia diafragmática), y que sí han sido descritos en otros síndromes del primer arco branquial, permiten ampliar el espectro de esta entidad, aunque no se puede descartar que esta asociación de defectos constituya un nuevo síndrome. Por otra parte, la asociación de defectos blastogénicos podría ser consecuencia de la alteración de un campo de desarrollo.

## P.6 MICROSOMÍA HEMIFACIAL, SÍNDROME DE GOLDENHAR O ESPECTRO FACIO-AURÍCULO-VERTEBRAL Y AGENESIA DEL NERVIOS FACIAL

J. Fujkova, M. Fernández Ferri, Á. Muñoz Tormo-Figueres, A. Faus Pérez, A. Pineda Caplliure, A. Sanchis Calvo\*

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

\* Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

### Introducción

El Síndrome de Goldenhar (también llamado espectro Facio-aurículo-vertebral o microsomía hemifacial) es un desorden esporádico que afecta al desarrollo del 1º y 2º arco branquial, caracterizado por anomalías faciales, oculares, auriculares y vertebrales. Puede asociar otras malformaciones, incluidas las del sistema nervioso central, cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal y genitourinarias, además de problemas de alimentación y de desarrollo. La afectación es bilateral pero asimétrica. La frecuencia estimada de esta entidad es de 1/5.000-25.000 recién nacidos, con predominio de sexo masculino con una relación 3:2. La frecuencia del ECEMC es 1,16/10.000 RN.

Aunque la presencia de parálisis facial es relativamente común, la asociación con agenesia del núcleo facial es infrecuente.

### Patogenia

Se aboga por un mecanismo vascular que compromete la irrigación de la zona dependiente de la arteria subclavia entre la 4ª y la 6ª semana de gestación, antes del desarrollo de la circulación colateral (*Subclavian artery supply disruption sequence*). Se ha relacionado con exposición a teratógenos así como con diabetes materna mal controlada.

### Caso clínico

Recién nacida de sexo femenino, tercera hija de padres no consanguíneos. Madre de 35 años con diabetes insulino-dependiente pregestacional e hipotiroidismo tratado con levotiroxina desde la mitad de la gestación. Parto por cesárea a las 38 semanas por macrosomía, Apgar 9/10.

Aspecto de fetopatía diabética con cefalohematoma parietal derecho. Microtia izquierda, con 3 rudimentos auriculares (dos apéndices preauriculares y esbozo de lóbulo inferior) sin orificio del conducto auditivo externo (CAE). Pliegue del hélix prominente en pabellón auricular derecho, con antihélix poco desarrollado y orificio del CAE presente. Línea de implantación del cabello baja y cuello corto con giba. Parálisis facial izquierda, con hemicara izquierda sin pliegues, surco nasogeniano ausente y cierre incompleto del ojo izquierdo. Movimientos oculares normales. Desviación de la comisura bucal derecha hacia abajo con el llanto. Éste es disfónico típico de paresia del nervio recurrente que mejora con la edad. Problemas de

alimentación, con abundante reflujo por vía nasal. Ligera asimetría en la implantación de las mamilas, la izquierda más baja, sin hipoplasia de pectorales ni deltoides.

Paresia braquial superior derecha, que al igual que la paresia del recurrente se atribuye a causa obstétrica. En la auscultación cardiopulmonar se aprecia soplo sistólico I/VI sin características de organicidad. Resto de la exploración normal.

#### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la **radiografía de tórax** se observan hemivértebras a nivel cervical C5-C6 que se confirman por **resonancia magnética**, que muestra además una fusión de cuerpos vertebrales D1-D2. Se objetiva agenesia del nervio facial izquierdo con ausencia de pabellón auditivo izquierdo y una anomalía en el tamaño y morfología del conducto semicircular lateral izquierdo. La **TAC craneal** muestra un CAE derecho membranoso, con ausencia del óseo y atresia completa (membranosa y ósea) del CAE izquierdo, con anomalías de la cadena de huesecillos en ambos oídos. Cócleas y oído interno sin anomalías.

No pasa la prueba de Otoemisiones acústicas (**OEAs**) en ningún oído. En los **potenciales evocados auditivos** no se detectan anomalías a nivel de tronco cerebral, pero el estudio sugiere hipoacusia mixta bilateral, de predominio izquierdo.

#### Discusión

La paciente que describimos cumple criterios de Síndrome de Goldenhar. Es importante recordar que en presencia de microtia, puede haber hipoacusia también en el lado aparentemente no afectado, aunque exista CAE. Aunque la afectación del nervio facial está presente frecuentemente en este espectro, la agenesia del núcleo facial es infrecuente, habiéndose descrito sólo en un caso en la literatura revisada.

La presencia de microtia, agenesia del núcleo facial, hemivértebras y fusión de cuerpos vertebrales en la paciente, defectos presentes en el S. de Goldenhar, Moebius y Klippel-Feil, apoya un mecanismo de producción común para todos ellos, de origen vascular en el periodo embrionario precoz (4<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> semana) y que podría extenderse también a la Anomalía de Poland.

### P.7 QUISTE DEL CONDUCTO TIROGLOSO INTRALINGUAL

J. Guarín<sup>1</sup>, J. Cobas<sup>1</sup>, R. Martín-Crespo<sup>2</sup>, H. Ramírez<sup>2</sup>, P. Santos<sup>1</sup>, J. Díaz<sup>1</sup>, S. Sánchez<sup>1</sup>, J.C. Moreno<sup>3</sup>, V. Félix<sup>1,4</sup>, A. Arroyos<sup>1</sup>, R. Luque<sup>2</sup>

1. Unidad Neonatal.

2. S. Cirugía Pediátrica.

3. S. de Obstetricia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

#### Introducción

La presencia de una masa lingual en el neonato representa un desafío diagnóstico que debe ser evaluada, en un primer momento, para descartar afectación respiratoria o deglutoria. En el diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta anomalías congénitas de la cavidad oral como la ránula, quiste de duplicación del tracto digestivo, épulis, quiste tirogloso; tumores benignos, como el linfangioma quístico, el hemangioma, neurofibromas o el teratoma y lesiones malignas como el rhabdomioma.

Presentamos el caso de una niña con masa lingual congénita, cuyo estudio patológico confirmó la presencia de quiste del conducto tirogloso intralingual.

#### Caso clínico

Recién nacida a término, mujer, ingresada al nacer para estudio de tumoración lingual. No antecedentes familiares de interés. Embarazo sin incidencias. En el control ecográfico de la semana 19, se observa en la porción anterior de la cavidad oral una imagen econegativa de 15x7 mm., sugerente de una ránula o un quiste sublingual. A la semana 36, en la porción anterior de la cavidad oral, se aprecia un quiste sublingual sin zonas sólidas que se desplaza con la deglución. Parto por cesárea por presentación transversa. Al nacer

llama la atención la protrusión lingual, debida a una tumoración semielástica en sus 2/3 anteriores, sin afectación posterior, de coloración rosada similar a la mucosa lingual, de consistencia blanda, con hipodesarrollo de la musculatura lingual lateral, no dolorosa a la palpación y con buena movilidad de la lengua.

#### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

- **Ecografía de lengua y cervical:** imagen quística en la lengua con finos ecos en su interior. Tiroides de tamaño y morfología normal.
- **RNM de cara:** en tercio anterior y medio de lengua, imagen ovalada de 25x13x19 mm. (diámetros AP, L y T respectivamente), discretamente hipointensa (secuencias en T1) y homogéneamente hiperintensa (secuencia en T2) que sustituye a la musculatura de la lengua, que se encuentra desplazada y fina a dicho nivel, en relación con quiste intralingual. Tras la administración de contraste IV, se observa únicamente realce fino de su pared.

#### EVOLUCIÓN

La localización anterior de la masa quística intralingual, y la ausencia de repercusión respiratoria y deglutoria permitió la cirugía diferida a los 12 meses de edad. Se realizó resección de la tumoración intralingual (disección y exéresis completa). La cirugía transcurrió sin incidencias. **Anatomía Patológica: biopsia de lengua** compatible con quiste tirogloso. **Evolución** favorable con lengua intrabucal, con crecimiento normal, función y coordinación normal y movilidad completa, lo que ha evitado secuelas en la foniatría y desarrollo del lenguaje.

#### Comentarios/Conclusiones

El conducto tirogloso se forma durante el desarrollo embrionario por una evaginación de la lengua primitiva, que emigra hacia la zona anterior de la región cervical para formar la glándula tiroides; parte del foramen caecum, en el punto donde se unen el tercio posterior y los 2/3 anteriores de la lengua y en su trayecto envuelve al hueso hioides y termina en la glándula tiroides. Desaparece entre la 8ª y 10ª semana de vida embrionaria. La ausencia de su obliteración tras el nacimiento puede dar origen a quistes a lo largo de su trayecto. Su ubicación lingual es una forma de presentación rara (2%). Se sospecha con la ecografía y RMN; el tratamiento es quirúrgico y la Anatomía Patológica confirma el diagnóstico.

Las masas intralinguales de localización anterior que no repercuten desde el punto de vista deglutorio y respiratorio se benefician de una cirugía diferida, puesto que el mayor desarrollo de la musculatura lingual en el momento de la cirugía favorece la escisión radical sin secuelas funcionales a largo plazo.

## P.8 ATRESIA DE ESÓFAGO ASOCIADA A MALFORMACIÓN GENITOURINARIA

C. de Lamas Pérez, M. Mateos Polo, L. San Feliciano Martín, P. Domínguez Manzano, M.C. Mendoza Sánchez, M. Gaboli, F. Viñals, M.T. Carbajosa Herrero

Hospital Universitario de Salamanca.

#### Introducción

La atresia de esófago es una malformación congénita originada por un error en la separación y división del intestino primitivo durante la tercera semana de gestación. Se presenta, aproximadamente, en 1/4.400 recién nacidos (datos del ECEMC). Según tenga o no fístula y en donde se encuentre ésta, se clasifica en: tipo I (atresia sin fístula, aproximadamente el 8%), tipo II (atresia con fístula proximal, 1%), tipo III (atresia con fístula distal, es la más frecuente, 86%), tipo IV (atresia con fístula proximal y distal, 1%), tipo V (fístula en H sin atresia de esófago, 4%). Puede formar parte de síndromes polimalformativos y se asocia con frecuencia a la prematuridad. Se presenta con sialorrea acompañada de crisis de atragantamiento, tos, disnea y cianosis. El tratamiento preoperatorio con postura semi-incorporada y sonda de aspiración tiene como fin evitar la aspiración de saliva y la neumonitis química producida por el reflujo de contenido gástrico a la vía aérea a través de la fístula. El único tratamiento curativo es la cirugía y debe de realizarse lo antes posible.

## Caso clínico

Recién nacido procedente de embarazo controlado de 36 semanas de duración, sin complicaciones y sin exposiciones destacables, con diagnóstico intrauterino de riñón en herradura (confirmado postnatalmente), polihidramnios y CIR. Madre de 32 años y padre 34, ambos sanos y no consanguíneos, sin antecedentes de defectos congénitos. Parto por cesárea por sospecha de pérdida del bienestar fetal. Peso del recién nacido 2.280 g. (p16; -1,03DS). Perinatal inmediato normal, sin precisar reanimación, Apgar 8/9; durante el mismo se diagnostica atresia de esófago con fístula traqueo-esofágica distal (tipo III), tras sialorrea importante y stop al paso de sonda de aspiración. Se realiza **radiografía de tórax** donde se observa la sonda doblada delimitando el bolsón superior; la presencia de aire en cámara gástrica nos indica la presencia de una fístula distal. Es **intervenido** al tercer día de vida, el abordaje se realiza por toracotomía derecha y vía extrapleurales con sutura término-terminal de ambos bolsones y cierre de la fístula.

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

En **ecografía abdominal** de control se diagnostica, además, de vejiga bilobulada con fístula cutánea preanal y ectasia piélica y más tarde se descubre un mínimo reflujo vesicoureteral de alta presión. **Radiografía de tórax y abdomen, estudio esófago-gastro-duodenal baritado, ecografía cerebral y ecografía cardíaca:** normales. **Cariotipo postnatal:** 46,XY.

## EVOLUCIÓN

Tras la cirugía esofágica mantiene de forma discontinua episodios de tos perruna y tiraje subcostal, toma bien, no vomita y presenta un desarrollo pondero estatural normal. A los seis meses del diagnóstico y la intervención quirúrgica comienza con cuadro de rechazo de líquidos, acompañado de tos perruna, sialorrea y discreto tiraje. Hasta llegar a ese momento ha recibido tratamiento con eritromicina durante dos meses, ranitidina hasta los tres meses de edad y a los seis meses continúa con trimetoprim profiláctico y se inicia tratamiento con esomeprazol, que parece mejorar considerablemente la clínica. Ante la sospecha de reestenosis se realiza estudio baritado que confirma la sospecha diagnóstica y se procede a la dilatación en quirófano de la estenosis. Durante estos meses no ha presentado clínica nefrourológica y está pendiente de tratamiento quirúrgico con colocación de guía metálica y dilatadores uretrales con cierre posterior de la fístula. Ha presentado una OMA afebril con buena evolución, que junto con la mejora tras el tratamiento con esomeprazol nos hacen pensar en que la re-estenosis y la afectación respiratoria pueden estar relacionados con patología digestiva (Enfermedad por reflujo gastroesofágico –ERGE-).

## P.9 GASTROSQUISIS

**C. de Lamas Pérez, M. Mateos Polo, P. Domínguez Manzano, J. Bote Mohedano, J. Lázaro Ramos, A. Remesal Escalero, R. García Sánchez, F. Viñals**

*Hospital Universitario de Salamanca.*

## Introducción

La gastrosquisis es un defecto congénito de la pared abdominal poco frecuente (prevalencia de 0,55/10.000 recién nacidos, según datos del ECEMC) que se caracteriza por exposición de las asas intestinales al líquido amniótico a través de un defecto en la pared de unos 2-4 cm. de diámetro, lateral al ombligo (habitualmente derecho) aunque siempre separado de éste por un puente de piel normal y sin saco, pudiéndose asociar hasta en un 15% de los casos a atresia intestinal. Se produce por un fracaso en la vascularización de la pared abdominal durante el desarrollo fetal con una disolución incompleta de la vena umbilical derecha. Existe un amplio desconocimiento sobre sus causas, aunque se ha relacionado con edades maternas jóvenes, exposición prenatal a tabaco y otros agentes. El líquido amniótico irrita el paquete intestinal no protegido por peritoneo, lo que asociado a la mala perfusión, origina habitualmente asas gruesas y mal perfundidas. El diagnóstico suele ser prenatal. El tratamiento prequirúrgico consiste en la colocación de una sonda nasogástrica con aspiración continua suave, conservación del calor corporal, protección del contenido extruido, profilaxis antibiótica y rehidratación. El objetivo del tratamiento quirúrgico es reponer el contenido a la cavidad abdominal y cerrar el defecto de la pared; en ocasiones es imposible realizarlo en un único tiempo quirúrgico.

## Caso clínico

Recién nacida procedente de embarazo controlado de curso normal y sin exposiciones destacables, con diagnóstico antenatal de gastrosquisis, por lo que se decide cesárea programada a las 34 semanas de edad gestacional tras pauta de maduración rápida con corticoides. La madre y el padre tienen 19 años, ambos sanos y no consanguíneos. Peso neonatal 2.500 g. (p80; +0,16DS). Perinatal inmediato normal, sin precisar reanimación y con Apgar de 8/8/10. Al nacimiento presenta abundante contenido intestinal fuera de abdomen, con asas violáceas pero que no parecen edematosas o isquémicas. Protruyen a través de un pequeño orificio infraumbilical, algo lateralizado a la derecha, de aproximadamente 1 cm. de diámetro. Se instauran cuidados preoperatorios básicos con sonda nasogástrica conectada a aspiración suave y antibioterapia (ampicilina y gentamicina); precisa intubación y acoplamiento a respirador en modalidad asistida controlada desde las primeras horas de vida hasta 24 horas después de la cirugía. La intervención tiene lugar a los 3 días de vida por incisión supraumbilical. Se realiza apendicectomía y se procede a la reintegración abdominal reordenada con colocación de intestino delgado a la derecha y ubicación del grueso en el hipocondrio izquierdo.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

**Cariotipo:** 46,XX. **Radiología de tórax y abdomen, ecografía cerebral y ecocardiografía.**

### EVOLUCIÓN

Durante el postoperatorio inmediato se mantiene a dieta, aspirándose abundante contenido gástrico de características biliosas. A los 9 días de la cirugía se inicia tolerancia oral con buena respuesta y restablecimiento de tránsito intestinal normal.

## P.10 FÍSTULA ONFALO-VESICAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

P. Rojo<sup>1</sup>, A.B. Escobar<sup>1</sup>, R. Martín-Crespo<sup>2</sup>, C. Patón<sup>1</sup>, M.D. Sánchez-Redondo<sup>1</sup>, N. Carrera<sup>2</sup>, V. Félix<sup>1,3</sup>, A. Arroyos<sup>1</sup>, R. Luque<sup>2</sup>

1. Servicio de Neonatología.

2. Cirugía Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

### Introducción

Las anomalías uracales constituyen, en su conjunto, un proceso poco frecuente en pediatría. En su mayoría, las alteraciones de estas estructuras pueden pasar desapercibidas. Sin embargo, en el caso de la fístula onfalovesical la sintomatología se manifiesta en el periodo neonatal con la emisión espontánea de orina a través del ombligo. El diagnóstico se puede confirmar con una prueba de contraste, normalmente CUMS o fistulografía. Presentamos el caso de un neonato con diagnóstico prenatal de anomalía uracal y postnatal de fístula onfalovesical (entidad en la que la vejiga se encuentra ampliamente abierta al ombligo por un fallo en el desarrollo del conducto uracal).

### Caso clínico

Recién nacida intervenida a los 5 días de vida de fístula onfalovesical. Las **ecografías prenatales** del 2º y 3er trimestre eran compatibles con quiste de uraco. Al nacimiento se diagnosticó de fístula onfalovesical por la clínica, emisión espontánea de orina a través del ombligo, y posteriormente confirmado con las pruebas de imagen. En la **CUMS** se evidenció una vejiga no descendida y ampliamente comunicada con el ombligo, en ausencia de obstrucción uretral y reflujo vesicoureteral. Al quinto día de vida se realizó el cierre de la comunicación umbilicovesical y el cierre de la cúpula vesical en dos planos con evolución postoperatoria satisfactoria. Durante el seguimiento urológico se detectó la existencia de malfunción del tracto urinario inferior y reflujo vésico-ureteral bilateral activo secundario a hiperpresión vesical. El tratamiento funcional favoreció la resolución conservadora del cuadro a los 12 meses.

### Comentarios

En el ombligo del feto hay dos estructuras endodérmicas, una es la conexión del saco vitelino con el intestino medio y la otra es la conexión del tallo alantoideo con la cloaca. La porción embrionaria del

alantoides va desde el ombligo hasta la vejiga, con la cual se continúa. Al crecer la vejiga, el alantoides experimenta evolución y forma un tubo de pared gruesa llamado uraco. Después del nacimiento, el uraco se convierte en un cordón fibroso que se extiende desde la vejiga al ombligo.

Hay dos procesos independientes que pueden producir una apertura urinaria en el ombligo: 1) En el caso más habitual, se produce un fallo en la obliteración del uraco, dejando un tubo conector desde la vejiga al ombligo (uraco permeable o fístula de uraco). 2) Con mucha menos frecuencia, no se forma el uraco, convirtiéndose la totalidad de la cloaca ventral en vejiga. En este caso la cúpula vesical está situada a nivel del ombligo y constituye una fístula onfalovesical congénita más que un uraco permeable.

Su diagnóstico se realiza mediante ecografía y prueba de contraste, generalmente CUMS, que pone de manifiesto el trayecto fistuloso, y además sirve para descartar anomalías uretrales, que con frecuencia suelen estar asociadas. El tratamiento de la fístula onfalovesical es quirúrgico para realizar el cierre de la comunicación vesical y la reconstrucción de la vejiga.

## Conclusiones

Las anomalías uracales se diagnostican con poca frecuencia en pediatría ya que suelen ser asintomáticas.

Existen dos grandes grupos de anomalías uracales: con descenso vesical normal y fallo en la obliteración del uraco; y la fístula onfalovesical, en la que no se forma el uraco, en ausencia de descenso vesical normal. Así mismo existen dos formas anatómicas que explican la emisión de orina por el ombligo: la fístula uracal y la fístula onfalovesical, que difieren entre sí en su presentación clínica, embriológica, diagnóstico y tratamiento.

Las fístulas onfalovesicales se manifiestan en el recién nacido por emisión espontánea de orina a través de un orificio mucoso a través del ombligo (vejiga) y pueden asociarse a mal funcionamiento del tracto urinario inferior y requieren el despistaje de otras malformaciones urológicas.

El tratamiento de la fístula onfalovesical es quirúrgico en el periodo neonatal inmediato.

## P.11 SÍNDROME DE DELECIÓN 2q23.1

**A. MacDonald<sup>1</sup>, M.L. Martínez-Fernández<sup>1,2</sup>, I. Aceña<sup>1</sup>, J. Fernández-Toral<sup>3</sup>, M.L. Martínez-Frías<sup>1,2,4</sup>**

1. ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

3. Unidad de Genética Hospital Universitario Central de Asturias y Departamento de Medicina, Área de Pediatría, Universidad de Oviedo.

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

## Introducción

La aplicación de la técnica de array-CGH en el campo de la citogenética ha permitido la identificación de un mayor número de microdeleciones y microduplicaciones, que en algunos casos están asociadas con un fenotipo clínicamente reconocible, como por ejemplo la delección 22q13.3 (Síndrome Phelan-McDermid [OMIM 606232]) o el síndrome de microduplicación 3q29 [OMIM 611936]. En los últimos años, se han detectado microdeleciones en una región del brazo largo del cromosoma 2 (2q23.1) que producen un cuadro clínico previamente conocido como el síndrome pseudo-Angelman o retraso mental autosómico-dominante tipo 1 (MRD1, por sus siglas en inglés) [OMIM 156200]. Las manifestaciones fenotípicas asociadas con este síndrome de microdelección incluyen: microcefalia, dismorfia facial con cejas grandes y boca ancha y abierta, dedos cortos, retraso mental grave con problemas del lenguaje, convulsiones, retraso de crecimiento post-natal, estereotipias, ataxia, hiperfagia y problemas de comportamiento. En 2003, en un estudio realizado mediante array-CGH a pacientes con trastornos del desarrollo, se identificó esta delección. Hasta la fecha se han descrito más de 60 casos. Todos ellos comparten una región mínima de solapamiento (SRO de sus siglas en inglés) que solamente contiene un gen, el *MBD5* (OMIM 611472), que pertenece a una familia de genes involucrados en la metilación del ADN y se considera que podría tener un papel en el autismo.

## Caso clínico

Varón, hijo único, nacido por técnica de fecundación asistida con óvulo de donante debido a 4 abortos previos de causa desconocida, aunque el padre tenía astenoteratozoospermia. Padres sanos y no consanguíneos, con edades de 35 años la madre y 42 el padre. La madre no tomó alcohol ni fármacos durante el embarazo. Nació pretérmino, con microcefalia, onfalocela, clinodactilia con surco único de flexión del quinto dedo de ambas manos, hipoplasia ungueal, hipospadias mínimo e imagen cerebral sugerente de esquisencefalia de labio cerrado y lisencefalia.

El **cariotipo prenatal** y otro de **alta resolución postnatal** fueron normales. El análisis de las **regiones subteloméricas** resultó normal así como el **estudio del gen *EMX2*** relacionado con la esquisencefalia.

## EVOLUCIÓN

A los 5 años, muestra encefalopatía convulsivante, con retraso mental muy grave: no habla, no anda. Persiste la microcefalia, presenta micropene y criptorquidia izquierda. La **radiografía de las manos** mostró hipoplasia de las dos últimas falanges del quinto dedo de la mano izquierda y de la 2ª falange de la mano derecha.

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

El **estudio de array-CGH** detectó un patrón genómico compatible con un genoma de sexo masculino con una deleción de 5,94 megabases (Mb) en las citobandas 2q22.3q23.1 que contenía 16 genes incluidos en el listado OMIM.

## Comentarios

En la literatura se han descrito deleciones de tamaño variable, con un rango de 38 Kb a 19 Mb. Los estudios demuestran que los pacientes con deleciones más grandes tienen alteraciones craneofaciales más graves, manos y pies pequeños y una mayor frecuencia de ataxia, hiperfagia y retraso del crecimiento postnatal. El propositus comparte muchos rasgos clínicos con los casos publicados previamente, como los siguientes: microcefalia, problemas del lenguaje, hipoplasia de las falanges y las anomalías genitales. También los problemas neurológicos como el retraso mental y las convulsiones que presenta, están asociados a las alteraciones del gen *MBD5*. La combinación de las manifestaciones neurológicas (por ejemplo, la ataxia, problemas de comportamiento, las estereotipias y las convulsiones) y la dismorfia facial, lleva a muchos profesionales a sospechar los síndromes de Angelman, Smith-Magenis o Rett. De hecho, el gen causante del síndrome de Rett, *MECP2*, forma parte de la misma familia que *MBD5*. EL diagnóstico diferencial de estos síndromes debe considerar una deleción de 2q23.1.

## P.12 TRISOMÍA PARCIAL 4p Y MONOSOMÍA PARCIAL 4q: ¿CÓMO EVOLUCIONAN ESTOS NIÑOS?

I. Riaño Galán<sup>1,2</sup>, C. Rodríguez Dehli<sup>1</sup>, M.L. Martínez-Fernández<sup>2,3</sup>

1. Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724).

3. Laboratorio de Citogenética del ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

## Introducción

Las alteraciones cromosómicas balanceadas pueden pasar desapercibidas en el sujeto portador pero pueden tener importantes consecuencias en su descendencia, al producirse gametos con desbalances cromosómicos (deleciones y/o duplicaciones) que dan lugar a fenotipos clínicos muy diversos y, en algunos casos, poco conocidos.

## Caso clínico

Presentamos un niño con trisomía parcial 4p y monosomía parcial 4q producido por recombinante de inversión de origen materno. Se trata del primer hijo de padres no consanguíneos. Gestación de 39 semanas,

nace por cesárea. Al nacer: Peso 2.840 g., Longitud 46 cm., PC 35,5 cm. Nada reseñable en el periodo neonatal. En un ingreso por una sinovitis de cadera a los 4 años de edad, nos llaman la atención los rasgos dismórficos (cara redonda, orejas asimétricas y prominentes, punta nasal prominente, labios finos, bajo nacimiento del pelo en la nuca, pecho ancho y acromicria) y el retraso psicomotor, por lo que se inicia el estudio. No presenta enfermedad cardíaca ni hipospadias. Inicio de la marcha a los 16 meses y retraso del lenguaje.

#### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

El estudio citogenético detectó un recombinante de inversión de un cromosoma 4, de origen materno que producía trisomía parcial 4p y monosomía parcial 4q: 46,XY, rec(4) dup(4p) inv(4) (p15.32 q35.1).ish tel(4px2/4q-)mat.

#### EVOLUCIÓN

Los principales problemas que presenta el paciente son:

- Problemas del lenguaje y trastornos del comportamiento (THDA en tratamiento con Rubifen, suspendido a los 13 años de edad).
- Retraso del crecimiento: Talla en Percentil 3 a los 4 años y a partir de ese momento aplanamiento progresivo, situándose a los 9 años en -2,5 DS. Se comprueba déficit de GH (dos tests de estímulo de GH planos) y autorizan tratamiento con GH que se inició a los 10 años 5 meses con muy buena respuesta (talla actual 149,5 cm.; -1,81 DS). Se aprecia mejoría, no sólo en el crecimiento sino en agilidad, comportamiento y capacidad de aprendizaje.
- Obesidad troncular que mejoró tras el inicio del tratamiento con GH.
- Microcefalia (Perímetro cefálico: 53,5 cm. a los 10 años 5 meses).
- Cirugía de criptorquidia izquierda a los 4 años y orquidopexia derecha a los 14 años, con escroto hipoplásico.

#### Comentarios/Conclusiones

Existen 10 publicaciones de recombinantes de inversión del cromosoma 4, como el caso que presentamos. Todos ellos presentan: microcefalia, cuello corto, narinas antevertidas, labio superior fino, orejas displásicas, anomalías de extremidades y retraso psicomotor.

Hoy en día, las nuevas técnicas moleculares permitirán hacer correlaciones fenotipo-genotipo que serán la clave para concretar la patogenia y el grado de repercusión clínica de estas alteraciones, así como para proporcionar información sobre el pronóstico y la evolución esperada en estos pacientes.

El seguimiento multidisciplinar de estos niños junto con el apoyo socio-familiar-educativo es fundamental para lograr su integración y el desarrollo máximo de sus potencialidades.

### P.13 SÍNDROME POR MICRODELECIÓN 17q21.31

I. Arroyo Carrera<sup>1,2</sup>, M.J. García García<sup>1</sup>, R. Martín Fernández<sup>1</sup>, M. Vera Torres<sup>1</sup>, M. García Hoyos<sup>3</sup>

1. Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

3. Instituto de Medicina Genómica (IMEGEN). Valencia.

#### Introducción

El síndrome por microdelección 17q21.31 (MIM 610443) se caracteriza por retraso mental, hipotonía, conducta amigable y un fenotipo facial característico (cara alargada, nariz tubular o con forma de pera y punta nasal bulbosa). Otras manifestaciones incluyen epilepsia, cardiopatía y anomalías urogenitales.

#### Caso clínico

Presentamos un paciente que fue nacido a término (38 semanas) y presentó bajo peso (2.300 g.), con fenotipo facial neonatal descrito como *filtrum largo*, labio superior fino, orificios nasales antevertidos y hélix

mal plegados, interpretado como no sugestivo de patrón malformativo específico. Madre de 33 años de edad, padre 34, no consanguinidad. No historia familiar.

Posteriormente fue controlado en otro hospital por retraso pondero-estatural y psicomotor, con el diagnóstico de síndrome de Silver-Russell. Presentó un reflujo vésico-ureteral grado IV. Aporta informe de **RM cerebral** (año 2002): cuerpo calloso con rodilla prominente y adelgazamiento difuso + Chiari tipo I, y **cariotipo**: 46,XY. Recibió tratamiento con GH. Acudió a escolarización en centro de educación especial. Actualmente asiste a centro ocupacional. No epilepsia.

La madre acude, 23 años después, solicitando asesoramiento para un hermano sano del paciente que se plantea descendencia. Reevaluamos al paciente, recuperando la evolución descrita. Peso 58,4 kg. (P10-25). Talla 154,6 cm. (<P3). Perímetro cefálico 57 cm. (P50-75). Pabellones auriculares de implantación baja, ligeramente despegados, con hélix planos, nariz tubular, cuello ancho con implantación en V del pelo en la nuca, talla baja a expensas de segmento proximal, retraso mental, afable y colaborador.

**a-CGH (CGX array, NimbleGen)**: deleción de 497 Kb en 17q21.31 (coordenadas 41,069,349-41,566,536) que contiene los genes *CRHR1*, *MGC57346*, *C17orf69*, *LOC100128977*, *IMP5*, *MAPT*, *LOC1001130148*, *STH* y *KANSL1*.

## Comentarios

Desde su identificación y descripción en 2006, se han publicado unos 60 pacientes con síndrome por microdeleción 17q21.31. En la mayoría existe una deleción recurrente de unas 500 Kb flanqueada por repeticiones de bajo n° de copias (LCRs), sugiriendo como mecanismo causal una recombinación homóloga no alélica, dato apoyado por la existencia de pacientes descritos con la microduplicación recíproca. Aunque en principio se atribuyó el fenotipo a un síndrome de genes contiguos, dos artículos muy recientes (junio 2012) demuestran que en realidad se trata de una alteración monogénica debida a la haploinsuficiencia de un único gen incluido en la región delecionada, el *KANSL1*.

## Conclusión

Insistir en la importancia del seguimiento de los pacientes sin diagnóstico causal para su reevaluación en base a las manifestaciones clínicas evolutivas y a los nuevos conocimientos y técnicas diagnósticas.

Sospechar esta etiología, probablemente infradiagnosticada, con una frecuencia estimada en 1/16.000, ante un fenotipo neuroconductual y facial compatible.

## P.14 LINFEDEMA CONGÉNITO A PROPÓSITO DE UN CASO

P. del Villar Guerra<sup>1</sup>, M. Montejo Vicente<sup>1</sup>, B. Salamanca Zarzuela<sup>1</sup>, R. Izquierdo Caballero<sup>1</sup>, C. Escribano García<sup>1</sup>, R.M. Lobo Valentín<sup>2</sup>, F. Centeno Malfaz<sup>1,3</sup>

1. Servicio de Pediatría.

2. Unidad de Citogenética. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

## Introducción

El linfedema es una acumulación de líquido rico en proteínas en los espacios intersticiales como resultado de una insuficiencia linfática. El linfedema congénito se asocia con displasia, aplasia o hipoplasia de los vasos linfáticos. En la mayoría de los casos afecta a las extremidades inferiores, pero también pueden afectarse las superiores. Se puede manifestar al nacimiento o poco después, y la afectación en niñas es dos veces más frecuente que en niños. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque existen formas familiares. La más frecuente es la enfermedad de Milroy o tipo I, con herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta, detectándose mutaciones del gen *VEGFR3* (o *FLT4*) en varias familias afectas. La linfoescintigrafía de las extremidades inferiores puede utilizarse para apoyar el diagnóstico.

## Caso clínico

Recién nacida a término procedente de una gestación controlada de 40 semanas. En la última ecografía prenatal se observa dilatación de pelvis renal derecha, sin más alteraciones aparentes. Parto instrumentado con fórceps. Apgar 9/10. Padres sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés. Somatometría al nacimiento: Peso 3.120 g. (p25-50), talla 52 cm. (p>90), perímetro craneal 34 cm. (p50-75). Nace con aspecto edematoso, sobre todo de párpados, ambas extremidades superiores e inferiores, y con mayor afectación en dorsos de manos y pies. Piel suprayacente con buena coloración y turgencia. No derrame pleural ni ascitis. Presenta facies tosca con hipertelorismo, globos oculares sin coloboma, pabellones auriculares no displásicos de implantación baja, raíz nasal ancha, filtrum ancho, macrotia, retrognatia y dedos de ambas manos afilados. A la auscultación se observa soplo sistólico grado I-II/VI, con pulsos periféricos palpables.

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Se realiza **estudio analítico**, con proteínas y función renal normal. **Estudio de infecciones** víricas connatales negativo. **Ecografía cerebral** sin alteraciones. **Ecografía abdominal** con detección de doble sistema excretor en riñón derecho, con confirmación de dilatación de pelvis renal (9 mm.). **Ecocardiografía doppler**: foramen oval permeable, ductus arterioso persistente y arco aórtico con imagen de "3" con ligera estrechez de istmo, sin gradiente tensional. **Ecografía doppler venoso**: no signos de trombosis venosa profunda ni otros hallazgos significativos, salvo importante edema de partes blandas. **Radiografía de columna**: hemivértebra en segunda lumbar. **Cariotipo** en sangre periférica: 46,XX. **Estudio Array-CGH**: monosomía segmentaria en 13q31.1 heredada del padre y duplicación en Xp22.31 heredada de la madre, ambas sin fenotipo reportado. **Linfoescintigrafía de extremidades inferiores**: se observan escasos ganglios inguinales y actividad parailíaca disminuida, con probable agenesia en extremidad inferior derecha e hipoplasia en la izquierda.

## EVOLUCIÓN

Valorada por el Servicio de Rehabilitación y Fisioterapia, se realizan vendajes compresivos funcionales de ambas extremidades inferiores, logrando una mejoría parcial, con persistencia de los edemas, sobretudo en extremidad inferior derecha y dorso de ambos pies. Actualmente la niña tiene 10 meses, con buena ganancia pondorestatural y con un desarrollo psicomotor acorde a su edad. En seguimiento por cardiología infantil por persistencia de ductus arterioso a los 8 meses de edad.

Según los estudios realizados, podría tratarse de la enfermedad de Milroy. Actualmente se encuentra pendiente de nuevo estudio genético dirigido para confirmar la enfermedad.

## Comentarios

En los casos de linfedema congénito se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras causas de edema y con los síndromes de Turner y Noonan principalmente. En algunos casos de inicio antenatal, el edema puede observarse mediante ultrasonografía, sobre todo a nivel de pies. El tratamiento incluye la realización de drenaje linfático manual y colocación de vendajes funcionales, junto con cuidados de la piel para evitar infecciones. El linfedema es un trastorno crónico que requiere un tratamiento prolongado para prevenir el empeoramiento de la enfermedad y la aparición de complicaciones, sobre todo infecciosas.

## P.15 HEMIHIPERTROFIA AISLADA DE MIEMBRO INFERIOR IZQUIERDO EN NIÑA DE 3 AÑOS

**A. Barcia Ramírez, J. Márquez Fernández, M. Oliva Grajera, L. Acosta Gordillo**

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Sra. De Valme. Sevilla.*

## Introducción

Presentamos el caso de una niña de 3 años que presenta hemihipertrofia congénita del miembro inferior izquierdo, sobre todo de primer y segundo dedos del pie.

## Caso clínico

**Antecedentes familiares:** Infertilidad primaria en los padres (estudios complementarios normales).

**Antecedentes personales:** Gestación por FIV, realizada a partir de óvulo y espermatozoide de donante. Embarazo que cursa sin complicaciones, madre no fumadora, niega alcohol y otros tóxicos o fármacos no habituales durante el embarazo. Parto a término, por cesárea electiva. Apgar 9/10. Peso al nacer 3.050 g. Longitud 49 cm. PC no consta. Desde el nacimiento, ya presentaba diferencia en el tamaño de los dedos del pie izquierdo, con aumento progresivo de esa diferencia con la edad, presentando también aumento del tamaño del pie y de la pierna izquierda respecto a la derecha, sin alteraciones cutáneas o vasculares asociadas. No otras alteraciones morfológicas. Desarrollo psicomotor normal. **Exploración física:** Niña proporcionada, con peso y talla adecuados para su edad, cabeza normoconformada, no rasgos faciales dismórficos. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen normal, sin masas ni megalias, no hernias. No asimetrías corporales excepto en miembros inferiores. Miembro inferior izquierdo aproximadamente 2 cm. más largo que el derecho, con aumento del diámetro de la pierna izquierda (más llamativo a partir de la rodilla), y gran aumento del tamaño del pie izquierdo, a expensas sobre todo de tejido subcutáneo, sin presentar tejido cerebriforme en la planta. Gran aumento del tamaño de 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> dedos de ese pie. No alteraciones cutáneas, no lipomas ni lipoatrofias, no cutis marmorata ni signos de alteraciones linfáticas.

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

**Rx Miembros Inferiores:** Diferencia en longitud de tibia y peroné izquierdos respecto al derecho, y del tamaño de huesos del pie izquierdo, mayores que del pie derecho. No otras anomalías. **Angiorresonancia de MII:** Adelgazamiento de la arteria tibial posterior izquierda. Discreta mayor prominencia de calibre de la safena mayor izquierda. Discreta mayor longitud del fémur y tibia izquierdos así como metatarsianos y falanges del primer y segundo dedos del pie izquierdo, con hipertrofia del tejido celular subcutáneo de este miembro. **RMN cerebral (2 años):** Normal. **Ecografías abdominales seriadas (cada 6 meses):** Normales. **Análíticas seriadas de despistaje tumoral (catecolaminas en orina, hemograma y analítica general,  $\alpha$ -fetoproteína y  $\beta$ hCG en sangre):** Normal.

## EVOLUCIÓN

Actualmente, la paciente tiene 3 años, y ha sido intervenida por los traumatólogos, con resección del 2<sup>o</sup> dedo del pie afecto, y resección de parte del material subcutáneo. Está pendiente de una segunda intervención para reseccionar parte del 1<sup>er</sup> dedo. Tiene una marcha con cojera por la diferencia de longitud entre ambos miembros inferiores, y está desarrollando una leve escoliosis. El crecimiento en peso y talla así como el desarrollo psicomotor de la niña son absolutamente normales.

## Comentarios/Conclusiones

En principio, la paciente fue remitida a consulta por sospecha de síndrome de Klippel-Trenaunay, cuadro que fue descartado por la ausencia de anomalías vasculares (tanto a la exploración como en angiorresonancia) asociados a este síndrome. El diagnóstico diferencial en esta paciente ha sido el síndrome de Proteus vs. una hemihipertrofia aislada del MII. El síndrome de Proteus tiene una serie de criterios diagnósticos (revisados por Biesecker en el 2006), de los cuales la paciente sólo cumple de momento los criterios generales, que son: distribución en mosaico de las lesiones, aparición esporádica (no familiar) y curso progresivo. No cumple otros criterios específicos del síndrome, como es el sobrecrecimiento de otras estructuras viscerales u óseas, la aparición de tumores (cistadenoma ovárico bilateral o adenoma monomorfo de glándula parotídea) antes de la segunda década, alteraciones en tejido graso (lipomas, lipodistrofias), anomalías vasculares, quistes pulmonares o rasgos dismórficos específicos. Por tanto, el diagnóstico actual de la paciente es de una hemihipertrofia aislada del miembro inferior izquierdo, cuyo origen más probable es una mutación somática esporádica durante la embriogénesis.

## P.16 SÍNDROME DE WIEDEMANN-BECKWITH: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

C. Escribano García<sup>1</sup>, P. del Villar Guerra<sup>2</sup>, M. Samaniego Fernández<sup>1</sup>, R. Izquierdo Caballero<sup>1</sup>, B. Salamanca Zarzuela<sup>1</sup>, F. Centeno Malfaz<sup>1,3</sup>

1. Servicio de Neonatología-CIP.

2. MIR Pediatría. Hospital Río Hortega. Valladolid.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

### Introducción

Es una enfermedad genética caracterizada por hipercrecimiento durante el primer año. Implica una mayor predisposición a desarrollo de tumores. No existe consenso acerca de los criterios clínicos diagnósticos y el fenotipo de los pacientes es muy variable. Así mismo, existen cuadros de hipercrecimiento y trastornos endocrinos con características comunes al síndrome, lo que obliga a realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo para llegar al diagnóstico.

### Caso clínico

**Antecedentes personales:** Polihidramnios detectado en las últimas semanas de gestación. Nace una mujer a las 37+5 semanas por cesárea electiva. Nace sin esfuerzo respiratorio y precisa reanimación con presión positiva intermitente durante 6 minutos. pH cordón: 7,11. Líquido amniótico de coloración amarillento-verdoso. Presenta dificultad respiratoria importante, por lo que ingresa en neonatología para manejo de la misma y para vigilancia neurológica por riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica. **Exploración:** Peso p75-90, Talla p25 y PC p>90. Al ingreso se objetiva un fenotipo peculiar consistente en: facies tosca, angiomas planos en línea media, fositas en lóbulos de las orejas, macroglosia, hipoplasia párpado inferior, piel redundante occipital, ombligo cutáneo y diástasis de rectos, hepatoesplenomegalia e hipertrofia de clítoris.

### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

**Estudio metabólico,** sin alteraciones. Amonio, hormonas tiroideas y cortisol normales. **Ecografía transfontanelar** inicial: compatible con edema cerebral que normaliza en estudios siguientes. **Ecografía abdominal:** muestra hepatomegalia homogénea. **RMN y EEG:** normales. **Ecocardiograma:** hipertrofia de ventrículo izquierdo. **Fondo de ojo:** hipopigmentado, resto normal. Marcadores tumorales dentro del rango para la edad. **Cariotipo:** 46,XX normal. Pendiente de resultado de FISH y MLPA en relación con el síndrome de Wiedemann-Beckwith.

### EVOLUCIÓN

Presenta una marcada irritabilidad que se achaca a la posible encefalopatía. A las 5 horas de vida presenta crisis clónicas de extremidades superiores y disminución del nivel de conciencia sin hipoglucemia. Se inicia en este momento protocolo de hipotermia corporal total. Durante el ingreso precisa elevados aportes intravenosos de glucosa (13ml/kg/min) para mantener niveles de glucemia en el límite bajo de la normalidad, lo que hace sospechar un hiperinsulinismo transitorio. Llama la atención la afectación neurológica, pese a una aceptable conexión con el medio, se aprecia una marcada hipertensión a nivel de extremidades, con discreta hipotonía axial e inicio de sostén cefálico al alta. Sigue a la luz y a los sonidos. A los 2 meses no presenta sonrisa social, y problemas a nivel de la coordinación succión-deglución, por lo que finalmente se coloca una gastrostomía para alimentación.

### Comentarios

Existen varios síndromes genéticos con características comunes al Síndrome de Wiedemann-Beckwith, como los síndromes de Costello, Perlman, Sotos, Simpson-Golabi-Behmel o la Mucopolisacaridosis tipo VI. Todos ellos comparten características como la facies tosca, macrosomía, visceromegalias... La clave diagnóstica se halla en la genética, aunque la clínica puede ayudarnos.

Nuestra paciente presenta hallazgos clínicos compatibles con el síndrome de Beckwith-Wiedemann, pero la afectación neurológica no es tan frecuente en estos pacientes por lo que nos planteamos el diagnóstico diferencial con otras entidades hasta la confirmación genética.

## P.17 SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI: A PROPÓSITO DE UN CASO

P. del Villar Guerra<sup>1</sup>, A. Hedrera Fernández<sup>1</sup>, V. Puertas Martín<sup>1</sup>, R. Cancho Candela<sup>1</sup>, F. Centeno Malfaz<sup>1,2</sup>, M.L. Martínez-Fernández<sup>2</sup>

1. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

### Introducción

El síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) [OMIM 180849] es un síndrome dismórfico con una prevalencia estimada en torno a uno de cada 100.000-150.000 recién nacidos vivos. Las dismorfias faciales y en extremidades son típicas, en particular, el ensanchamiento de pulgares, “en maza”. Muestra cierta heterogeneidad genética, ya que se han hallado alteraciones en el gen *CREBBP* (16p13.3) y en el gen *EP300* (22q13). Describimos un paciente con cuadro dismórfico compatible y confirmación genética de SRT.

### Caso clínico

Padres sanos, no consanguíneos, sin dismorfias; no hermanos. Gestación normal, parto a término, eutócico; somatometría neonatal: peso 3.485 g. (p50), talla 51,5 cm. (p50-75, DS 0,41), P. cefálico 35 cm. (p25-50, DS -0,32). Hipoglucemia neonatal precoz. Dificultad en succión/deglución. Se objetiva cuadro dismórfico con rasgos faciales caracterizados por microstomía, retrognatia, columela más baja que alas nasales, implantación baja de pabellones auriculares, epicantus bilateral con hendiduras palpebrales orientadas hacia abajo, angioma plano frontal, catarata puntiforme derecha, así como hexadactilia postaxial en ambos pies, pulgar “en sello” en ambas manos y sinequia de labios menores. Ductus arterioso persistente. **Ecografía abdominal/renal** sin alteraciones. **Cariotipo de alta resolución** (850 bandas): 46,XX normal, con **estudio específico MLPA** que muestra delección parcial del gen *CREBBP* (exones 4 al 16) en cromosoma 16p13.3.

### EVOLUCIÓN

En primer año de vida con retraso en desarrollo global moderado, tanto en aspectos motrices (hipotonía axial) como adaptativos. Mejora de succión y deglución, sin precisar medidas de suplementación nutricional. Evolución somatométrica hacia microcefalia (-1,8 DS).

### Comentarios

El SRT muestra un cuadro dismórfico en el que destacan las alteraciones faciales, así como las de los dedos, con posible hexadactilia, sindactilia y/o clinodactilia. El caso expuesto es típico en este sentido. Uno de cada tres afectos presenta cardiopatía congénita, siendo posibles también anomalías oculares diversas, y anomalías congénitas en riñón y tracto urinario, y criptorquidia. Existe una tendencia durante la infancia al hipocrecimiento, la obesidad y la microcefalia, mostrando también una mayor incidencia de algunos tumores que la población general, en particular leucemias y pilomatricomas. El retraso en el desarrollo es constante, con retraso mental, situándose la capacidad intelectual en edad adulta en el rango del retraso mental moderado, leve o capacidad límite. Aproximadamente un 50% de los casos se deben a una microdelección en el gen *CREBBP* (16p13.3), aunque en un 3% de los afectos se han descrito alteraciones (delecciones o duplicaciones) en el gen *EP300* (22q13). La mayor parte de casos son esporádicos con mutaciones *de novo*, pero existen algunos casos heredados de modo autosómico dominante.

## P.18 SECUENCIA DE POLAND: NUESTRA CASUÍSTICA

J. Díaz<sup>1</sup>, P. Santos<sup>1</sup>, A. Berghezan<sup>1</sup>, C. Herraiz<sup>1</sup>, N. Crespo<sup>1</sup>, J. Guarín<sup>1</sup>, A. Pantoja<sup>1</sup>, J. Barrios<sup>2</sup>, V. Félix<sup>1,3</sup>

1. Unidad Neonatal.

2. S. Cirugía Plástica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

### Introducción

La secuencia de Poland (SP) es una anomalía congénita que se caracteriza por la ausencia unilateral de la porción esternal del músculo pectoral mayor. Se puede acompañar de agenesia de otros músculos: pectoral menor, serrato, o intercostales; afectación de gravedad variable en miembro superior (MS) y/o pared torácica, u otros defectos congénitos. Suele presentarse de forma esporádica. Predomina en varones (3:1) y con mayor frecuencia en MS derecho. Su frecuencia varía en las diferentes series desde 1:7.000 a 1:100.000 nacimientos.

Se revisan los nacimientos habidos en el Hospital Virgen de la Salud (Toledo), durante un periodo de treinta y dos años (1980-2012), a fin de conocer nuestra frecuencia, examinar posibles factores de riesgo y analizar seguimiento y opciones terapéuticas.

### Población y métodos

Revisión retrospectivo-descriptiva de los recién nacidos vivos (RNV) de nuestro hospital con diagnóstico de SP. Se sigue la metodología caso-control del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) y se recogen 312 variables contenidas en los protocolos: antecedentes familiares de malformaciones, enfermedades maternas, ingesta de tóxicos y/o fármacos durante el embarazo, y exploración física de RNV con SP y controles sin anomalías.

A los pacientes con SP se les realiza seguimiento policlínico para conocer datos evolutivos. Se completan nuestros datos por el servicio de Cirugía Plástica, tras contactar telefónicamente con las familias de pacientes y llevar a cabo su reevaluación clínica. Se incluyen en este estudio pacientes con SP no detectados en el periodo de los tres primeros días de vida (diagnóstico tardío).

### Resultados

En un periodo de 32 años (Enero 1980-Septiembre 2012) y sobre un total de 118.539 RNV de nuestro hospital se han detectado 19 pacientes con diagnóstico de SP, con predominio de sexo masculino (12/7). Se afecta el músculo pectoral izquierdo en 12 pacientes (63%); 11 (58%) tienen alteración de la pared torácica, y 6 (31%) en el miembro superior ipsilateral (braquidactilia), asociando sindactilia en 2 casos. Se detectan otros defectos congénitos en 6 niños. Destacamos un varón con dextrocardia, sin cardiopatía asociada, pies zambos bilaterales y displasia bilateral de caderas. En relación al estudio de posibles agentes causales, se ha encontrado una mayor frecuencia en la serie de casos, respecto a población control, en cuanto a la ingesta de fármacos (52% vs 42%), consumo de estimulantes como cafeína y tabaquismo, hallazgos que serán tenidos en cuenta para análisis posteriores en los que se controlen posibles factores de confusión e interacción.

### Comentarios/Conclusiones

Nuestra serie detecta predominio de sexo masculino (3:2), el lado izquierdo está más veces afectado y nuestra frecuencia es mayor que la descrita (1:6.238 RNV), posiblemente debido a que hemos definido como SP la ausencia unilateral de la porción esternal del músculo pectoral mayor, pues admitida la hipótesis vascular, la gravedad de la hipoperfusión de la arteria subclavia o sus ramas (antes de la 6ª semana de gestación) condiciona el cuadro; de esa manera, la braquisindactilia sería el resultado de dicha Secuencia. Hemos recogido los casos con una misma metodología e identificado los más leves (casos de identificación tardía). Estos datos sugieren que la SP probablemente esté siendo infradiagnosticada.

Como factores ambientales gestacionales que condicionen el cuadro clínico, en nuestra serie hemos encontrado hábitos tóxicos maternos en más de la mitad de los casos: el tabaco es el agente más frecuentemente implicado (42%). En la población control ha sido menor tanto el porcentaje de ingesta de fármacos como de tabaquismo.

## P. 19 HIPOTONÍA NEONATAL: LA IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO

N. Bejarano Ramírez<sup>1</sup>, M. Rosich del Cacho<sup>1</sup>, L. Ruiz Fraile<sup>1</sup>, J.M. Garrote de Marcos<sup>1</sup>, F.J. Redondo Calvo<sup>2</sup>, J.F. Bejarano Ramírez<sup>3</sup>, J. López Siles<sup>4</sup>

1. Servicio de Pediatría y Neonatología.

2. Anestesiología y Reanimación.

3. Enfermería. Hospital General de Ciudad Real.

4. Centro de Biología Molecular GENETAQ. Málaga.

### Introducción

Las enfermedades neuromusculares neonatales afectan a cualquiera de las estructuras de la unidad motora (asta anterior, nervio, unión neuromuscular o músculo). Se expresan clínicamente en el primer mes de vida. Las más frecuentes son las miopatías y la atrofia muscular espinal. El signo clínico común a todas ellas es la hipotonía muscular.

### Caso clínico

**Antecedentes obstétricos:** Madre 32 años. G1A0. DM (21 años). No consanguinidad.

Embarazo controlado. Movimientos fetales desde segundo trimestre (aunque escasos).

Cesárea a las 38+4 semanas de gestación, por podálica. Apgar 3/7/8. Reanimación tipo IV.

**Recién nacido** varón, de peso: 4.100 g. (>P90); longitud: 53 cm. (>P90); PC: 37,5 cm. (>P90).

**Fenotipo al nacimiento:** facies inexpresiva, boca en carpa semiabierta, retromicrognatia leve, paladar ojival. Llanto débil. Hipotonía periférica marcada.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

**Enzimas musculares:** CPK: 120. Control posterior: normal. **EMG, ENG, EEG, Potenciales auditivos y visuales:** normales. **RMN:** cefalohematoma parietal bilateral, sin otras anomalías estructurales. **Test edrofonio:** no mejoría clara. **Cariotipo:** 46,XY. **Estudio metabólico:** no defectos de la glicosilación, actividad enzimática en sangre normal. **Ecocordio:** normal. **Biopsia muscular:** acúmulos centrales de enzimas oxidativas en las fibras musculares.

**Estudio genético** (gen *MTM1*): confirma mutación.

### EVOLUCIÓN

Precisó ventilación mecánica durante la primera semana de vida y soporte respiratorio posterior con ventilación no invasiva (VNI). Alimentación por sonda orogástrica, por incoordinación succión-deglución. Alta domiciliaria a los 3 meses y medio de vida.

Reingreso tras empeoramiento respiratorio a los 5 meses, con episodio de parada cardiorrespiratoria ante intentos de aumentar nutrición enteral durante su ingreso. Valorado para gastrostomía y cirugía anti-reflujo. Actualmente, alta domiciliaria con VNI (CPAP/BiPAP) y alimentación por gastrostomía.

### Discusión

La miopatía miotubular es una miopatía congénita grave cuyos primeros síntomas son, con frecuencia, intrauterinos (polihidramnios y disminución de los movimientos fetales). Frecuencia de 0,004/10.000 recién nacidos (ECEMC 1980-2009). Se manifiesta clínicamente por hipotonía y debilidad generalizadas, que conlleva un fracaso respiratorio susceptible de soporte ventilatorio. Se acompaña de parálisis de los músculos de los ojos, de la cara y problema de deglución, por lo que la desnutrición es un problema añadido a su insuficiencia respiratoria.

Morfológicamente las fibras afectadas son muy similares a los miotúbulos fetales, con centralizaciones nucleares y presencia de acúmulos oxidativos centrales. Se distinguen tres tipos, siendo la de debut neonatal de herencia recesiva ligada a X. El gen afectado es el *MTM1*, localizado en Xq28 (OMIM 300415) y que codifica la miotubularina (tirosina fosfatasa necesaria para la diferenciación celular muscular).

## Conclusión

En el estudio de la hipotonía neonatal que se acompañe de insuficiencia respiratoria y trastornos digestivos, no sólo debemos recordar los errores innatos del metabolismo, sino también aquellas enfermedades poco frecuentes cuyo diagnóstico final pudiera beneficiar a la familia mediante el consejo genético, como en nuestro caso.

## P.20 NIÑO DE 3 AÑOS CON RETRASO PSICOMOTOR MODERADO-GRAVE Y RASGOS DISMÓRFICOS

A. Barcia Ramírez, E. Torres Begara, M. Oliva Grajera, P. Castilla Ruiz

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Sra. De Valme. Sevilla.

### Introducción

Presentamos el caso de un niño de 3 años seguido en consulta por retraso madurativo moderado-grave y rasgos dismórficos, que no encaja en ningún cuadro sindrómico revisado, y con pruebas complementarias realizadas hasta ahora dentro de la normalidad.

### Caso clínico

**Antecedentes familiares:** Padres jóvenes, sanos, no consanguíneos. No otros embarazos en la pareja. No antecedentes familiares de interés.

**Antecedentes personales:** Gestación que cursa sin complicaciones. Ecografías prenatales normales. No tabaco, alcohol ni fármacos no habituales durante el embarazo. Parto por cesárea, por podálica. EG 36 semanas. Asfixia perinatal leve (Apgar 5/7/9), ingreso en Neonatología durante 8 días con buena evolución. Peso al nacer: 2.490 g., longitud 45 cm., PC 33 cm. Asimetría facial y craneal tras el nacimiento. Criptorquidia derecha intervenida. Hernia umbilical reductible. Crisis convulsivas febriles y afebriles, en tratamiento con ácido valproico. Retraso en la dentición. Retraso psicomotor moderado-grave desde el nacimiento: Inicio de la marcha a los 30 meses, lenguaje escaso, sólo dice algunos bisílabos sin significado claro; no señala lo que quiere; conductas autolesivas con las frustraciones; gran dificultad para conciliar el sueño; estreñimiento habitual; bruxismo.

### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

**Serología TORCH:** Negativa. **RMN cerebral:** Discreta prominencia del espacio extraaxial con predominio frontal, que podría corresponderse con ligera atrofia cortical a ese nivel; quiste del Septum pellucidum. **Ácidos orgánicos y aminoácidos en plasma y orina:** Normales. **GAGs y Oligosacáridos en orina:** Negativos. **Ecografía abdominal:** Normal. **Estudio cardiológico:** Normal. **Cariotipo:** 46,XY normal; **X-frágil:** Normal; **MLPA de microdeleciones intersticiales frecuentes:** Normal; **CGH-array 60K:** Hallazgo de una deleción de 0,4 Mb en 4p11, que está descrita en la literatura y bases de datos como polimorfismo de número de copia, presente en población normal. Resto del estudio normal.

### EVOLUCIÓN Y EXPLORACIÓN FÍSICA ACTUAL

En la última visita, el paciente tenía 3 años, y el retraso psicomotor era cada vez más marcado, con mayor diferencia respecto a niños de su edad, presentando trastornos del comportamiento del espectro autista, precisando seguimiento por Unidad de Salud Mental Infantil; ha precisado algunos ingresos hospitalarios por crisis convulsivas, en tratamiento actual con ácido valproico. **Exploración física:** Peso 13 kg. (P25); Talla 92 cm. (P50-75); PC 49,5 cm. (P25-50). Sensación de macrocefalia por frente amplia, cuadrada, discreta plagiocefalia (región temporal izquierda menos marcada que la derecha); rasgos faciales toscos, cejas pobladas, ojos grandes, algo saltones, iris normales, nariz chata y gruesa en la punta, boca con labios gruesos, sobre todo el inferior, sialorrea, dientes pequeños con esmalte normal, orejas algo grandes, con forma e implantación normal; cuello, tórax, auscultación CP y espalda normales. Abdomen globuloso, no masas ni megalias, hernia umbilical de pequeño tamaño y reductible; escroto pequeño, con testes en bolsa; extremidades delgadas, con leve hiperlaxitud; almohadillas en yemas de las manos, con discreto ensanchamiento de terceras falanges; pies normales; coloración amarillenta de palmas y plantas. Piel algo seca, sin anomalías pigmentarias.

## Comentarios/Conclusiones

Presentamos a este paciente con rasgos dismórficos y retraso psicomotor moderado-grave, cuyos rasgos faciales toscos y un abdomen globuloso con criptorquidia y hernia umbilical, nos orientaba en un principio a un posible trastorno metabólico, pero que se ha descartado por presentar pruebas complementarias normales (pendiente actualmente de repetir los GAGs y oligosacáridos en orina). El estudio de CGH-array tampoco ha revelado desbalances, por lo que es probable que se trate de alguna mutación puntual, bien de novo, bien recesiva, pero al no cuadrarnos en ningún síndrome específico, nos resulta complicado poder dar un consejo genético más preciso a la familia. El motivo de presentar este caso es conocer la opinión que otros expertos puedan aportar para esclarecer tanto el diagnóstico como el consejo genético.

## P.21 CILIOPATÍAS: UN VIAJE A TRAVÉS DEL CILIO

A. Faus Pérez<sup>1</sup>, L. Martorell Giménez<sup>1</sup>, M. Fernández Ferri<sup>1</sup>, J. Fajkova<sup>1</sup>, A. Pineda Caplliure<sup>1</sup>, N. Camarasa Lillo<sup>2</sup>, A. Sanchis Calvo<sup>1,3</sup>

1. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia

2. Servicio de Anatomía Patológica Hospital Universitario de Valencia.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

### Introducción

Las ciliopatías comprenden un grupo de entidades clínicas genéticamente heterogéneas debido a la complejidad molecular del axonema ciliar. Los cilios están presentes en la mayor parte de las células polarizadas del organismo. Presentan múltiples propiedades, pudiendo actuar como quimiorreceptores o mecanorreceptores, estando así mismo implicados en la lateralidad izquierda-derecha, aclaramiento mucociliar, función reproductiva, fotorrecepción, olfato, homeostasis, regulación hormonal, diferenciación o mantenimiento de tejidos.

### Casos clínicos

Se presentan 4 casos clínicos con un espectro clínico diferente, pero que comparten un denominador común, la disfunción ciliar.

1. Recién nacido varón con dextrocardia que ingresa en la Unidad neonatal por dificultad respiratoria. Los padres son consanguíneos (primos hermanos) y el hermano anterior presentó una insuficiencia respiratoria grave a los 12 días de vida y bronquitis de repetición. Precisa oxigenoterapia y la **radiografía de tórax** muestra atelectasia en lóbulo superior izquierdo. Se sospecha Síndrome de Kartagener.
2. Lactante mujer de 6 meses con hipotonía axial y retraso del desarrollo psicomotor. En **ecografía prenatal** de las 20 semanas se observó imagen dudosa de hipoplasia vermis cerebeloso, completando estudio con **RM cerebral fetal** que se interpretó como normal. Además de la hipotonía axial y sostén cefálico incompleto, presenta nistagmus con componente vertical y movimientos oculares y linguales erráticos. Se repite **RM** objetivando ausencia completa de vermis cerebeloso con alteración de pedúnculos cerebelosos, y cuarto ventrículo con morfología típica del "signo del molar". Dada la sospecha de Síndrome de Joubert se solicita **estudio genético** con detección de mutación c.2168G>A (pArg723Gln) en el gen *AHI1* en homocigosis.
3. Recién nacido con diagnóstico prenatal de hidronefrosis derecha. Asocia polidactilia postaxial en ambas manos y leucocoria en ojo izquierdo. En **ecografía renal** se evidencia riñón derecho de 50 mm. con hidronefrosis grado III-IV, importante dilatación de la pelvis renal (30 mm.) y una dilatación de todo el uréter hasta nivel distal, donde se identifica un prominente ureterocele. La función renal inicial fue normal. Posteriormente ha precisado descompresión de la vía urinaria e intervención precoz de la catarata. La presencia de catarata congénita junto con polidactilia postaxial bilateral e hidronefrosis con ureterocele es característico del Síndrome de Bardet Biedl.
4. Recién nacido pretérmino de 36 semanas con oligoamnios y nefromegalia bilateral detectada en ecografía previa al parto. Padre con hipertensión arterial e hipertransaminemia. Cesárea urgente, desarrollando dificultad respiratoria grave. Tórax pequeño, en campana, con abdomen distendido,

palpándose masas en ambos flancos. **Radiológicamente** presenta neumotórax que no responde a drenaje, y signos de hipoplasia pulmonar. Anuria e hipotensión. En **ecografía abdominal** se evidencian microquistes en ambos riñones e hígado, compatibles con Enfermedad poliquística renal, autosómica recesiva. Exitus a las 20 horas de vida. Los hallazgos necrópsicos confirman el diagnóstico clínico.

### Comentarios/Conclusiones

La diversidad fenotípica asociada a la disfunción ciliar pone de manifiesto la variabilidad de expresión de las proteínas ciliares en las diferentes células y tejidos del organismo. Las ciliopatías suponen un reto para la investigación por su participación en un amplio abanico de entidades clínicas, incluyendo recientemente su papel en la patogenia de la obesidad, la hipertensión y la diabetes.

## **VI. OTROS ASPECTOS**



Bol ECCEM Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 164-170 (2012)

## HOT SPOTS (ARTÍCULOS IMPORTANTES)

**Autora: M. L. Martínez-Frías.**

### Introducción sobre los artículos seleccionados

Como ya comentamos en el Boletín del año pasado, no deja de ser espectacular el avance que se viene produciendo sobre los mecanismos genómicos del desarrollo embrionario y fetal, no sólo de animales de experimentación sino también de los seres humanos. Un progreso que está siendo de enorme utilidad para avanzar en la identificación de las causas y mecanismos de las alteraciones del desarrollo prenatal. En este contexto, es difícil seleccionar sólo unos pocos trabajos; por ello se han elegido algunos que permiten mostrar los dos aspectos que se exponen seguidamente, y un breve resumen sobre una iniciativa global para analizar con las nuevas técnicas todas las patologías mendelianas, que puede ser de interés para los lectores del *Boletín del ECCEM: Revista de Dismorfología y Epidemiología*.

1. Los dos primeros artículos seleccionados muestran la utilidad clínica que tienen los resultados de ciertos tipos de análisis moleculares. Éstos, permiten identificar genes causales de síndromes cuya frecuencia es extremadamente baja, incluso con un solo paciente y sus padres; además de determinar la estructura y función de esos genes. Su principal problema, por ahora, es su alto coste económico.
2. El siguiente artículo se refiere a la identificación causal y, sobre todo, a las bases de la heterogeneidad clínico-genética de pacientes con el mismo tipo de problema. Para ello se necesitan muchos pacientes, lo que dificulta su estudio en relación con las causas de las malformaciones y otros defectos del desarrollo. Una dificultad que se deriva de la baja frecuencia individual de estas alteraciones congénitas, cuyas causas aún se desconocen en el 60% de los casos. En realidad, son paradigma de las hoy llamadas enfermedades raras (las que tienen una prevalencia de <5 por 10.000), puesto que las frecuencias de los patrones de defectos y síndromes clínicos de causa desconocida, suelen ser, de  $\leq 1$  por 100.000 nacimientos), como se muestra en el artículo de las páginas 18-54 de esta revista. En consecuencia, es muy difícil acumular pacientes con los mismos patrones de defectos congénitos, o grupos de defectos concretos y, sobre todo, obtener grupos de familias con el mismo problema. De hecho, la inmensa mayoría de los trabajos existentes que incluyen análisis causales, tanto del cuadro clínico completo, como de su heterogeneidad clínico-genética, se han realizado en pacientes con problemas muy frecuentes, como: esquizofrenia, autismo, retraso mental, entre otros, tengan o no alteraciones del desarrollo. Por consiguiente, han sido escasos los resultados que puedan aplicarse directamente a diferentes tipos y grupos de malformaciones congénitas. No obstante, las observaciones sobre los mecanismos que sugieren los resultados de algunos trabajos, como el tercer artículo que aquí se resume, pueden ayudar a entender algunos de los mecanismos subyacentes a las variaciones y heterogeneidad clínica observadas en muchos tipos de problemas genéticos. En definitiva, también abren nuevas vías de análisis que podrán utilizarse para ciertos grupos de pacientes con malformaciones.

**Títulos de los dos primeros artículos:** 1) *Exome sequence identifies RIPK4 as the Bartsocas-Papas locus*. [Mitchell y cols. *Am J Hum Genet*. 2012;90(1):69-75].

2) *Mutations in RIPK4 cause the autosomal recessive form of popliteal pterygium syndrome* [Kalay y cols. 2012; 90(1):76-85].

En el número de enero de 2012, de la revista *American Journal of Human Genetics*, se publican los dos artículos independientes referenciados en el título, cuyos autores estudian familias consanguíneas, en las que había, al menos, un paciente con el síndrome clínico de Bartsocas-Papas (SBP) [OMIM: 263650], para identificar el gen causal de este grave síndrome que tiene un modelo de herencia autosómico recesivo, y se caracteriza por un pterigium múltiple letal. Además, aunque su frecuencia es desconocida, ésta debe ser muy, muy baja; de hecho, en el ECEMC sólo tenemos registrado un niño con el SBP en su manifestación más grave, siendo la frecuencia de un caso en 2.799.000 nacimientos. El paciente era el tercer hijo afectado de unos padres consanguíneos; los tres niños murieron al nacimiento [Martínez-Frías y cols. *Am J Med Genet*. 1991; 39:34-37].

En el primer artículo, Mitchell y cols. estudiaron un niño de padres consanguíneos que presentaba una clínica que era la característica del SBP, aunque el niño estaba vivo a los 6 años, y con desarrollo intelectual normal. Estos autores realizan un estudio del exoma al paciente y sus padres, e identifican una mutación sin sentido en homocigosis en el exón 7 del gen *RIPK4* [OMIM: 605706], en el paciente, y en heterocigosis en sus padres. Este gen participa en el control de la diferenciación de los queratinocitos. Además, los ratones en los que se anula el gen homólogo *Ripk4*, muestran graves adhesiones epidérmicas y un fenotipo que es equivalente al del SBP; es decir, que es una fenocopia del síndrome humano. Por tanto, concluyen que el síndrome autosómico recesivo de Bartsocas-Papas, se produce por ausencia de función del gen *RIPK4*, que codifica el receptor de interacción serina/treonina kinasa-4, que es esencial para la diferenciación de los queratinocitos.

En el segundo trabajo, Kalay y cols., estudian los pacientes de una gran familia altamente consanguínea de Turquía, que había sido publicada en el año 2000 [Aslan y cols. *Am J Med Genet*. 95:194-197] como una variante del síndrome de pterigium múltiple recesivo. En esta familia había seis miembros afectados, aunque cuatro de ellos murieron al nacimiento o pocos meses después. Todos los pacientes con SBP de la familia nacieron de tres parejas de la última generación (generación V). Estas tres parejas tuvieron la siguiente progenie: la primera tuvo tres niñas, una de ellas afectada (incluida en este estudio). La segunda, tuvo un total de cinco hijos (dos niñas y tres niños), y una de las niñas, que estaba afectada, murió al nacer. La tercera pareja tuvo ocho hijos (cinco niñas y tres niños); de las niñas, dos tenían el SBP aunque una murió al nacer, y de los tres niños dos tenía el SBP y ambos murieron al nacer. Kalay y cols., realizan un array de genotipo y zonas de homocigosis en el genoma de las dos niñas vivas con SBP hijas de las parejas primera y tercera (que en ese momento tenían edades de 13 y 1,5 años), y de diez miembros no afectados de la familia (los padres y hermanos sanos de las dos niñas estudiadas). Además, también analizaron muestras de una niña de 3,5 meses con una grave manifestación del SBP y sus padres, de una familia egipcia también consanguínea.

Estos autores identificaron un segmento homocigoto en la región del cromosoma 21q22, y localizaron el SBP en la región 21q22.3. En esta región hay siete genes, entre los que se encuentra el *RIPK4* [OMIM: 605706]. Puesto que en el ratón el homocigoto *Ripk4*<sup>-/-</sup> exhibe una grave alteración ectodérmica muy similar al fenotipo del SBP, lo consideraron el gen candidato. Por tanto, analizaron la estructura funcional del gen, que codifica una proteína de 784 aminoácidos con un dominio serina/treonina kinasa, y localizan las mutaciones detectadas en las tres niñas con SBP, en los exones 2, 3 y 5, que corresponden al dominio kinasa. Además, determinan el modelo molecular del dominio kinasa, y muestran que las dos posiciones de los exones 2 y 3 en ese dominio-kinasa, son esenciales para la estabilidad de la proteína y la actividad kinasa, así como para la actividad catalítica de la proteína *RIPK4*. Por otra parte, la mutación de la niña egipcia en el exón 5, que

también corresponde al dominio quinasa, predice un stop codón prematuro. Por último, los autores comentan la semejanza clínica entre el SBP y el síndrome Cocoon [OMIM:613630], aunque este último es más grave y está causado por deficiencia del gen *CHUK* (*Conserved Helix-loop-helix Ubiquitous Kinasa*), localizado en el cromosoma 10q24.31. Además, en el ratón, las vías de señalización tanto del gen *Chuk* como del *Ripk4* parecen ser necesarias para la diferenciación epidérmica. Por tanto, concluyen que los resultados de este trabajo sugieren que la función de estos dos genes *RIPK4* y *CHUK* se produce en vías muy relacionadas en la diferenciación de queratinocitos y crecimiento epitelial.

### **Título del tercer artículo:** *Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants*. [Girirajan y cols. N Eng J Med. 2012;367(14):1321-1331]

En octubre de 2012, la revista *The New England Journal of Medicine* publicó este interesante artículo enfocado a analizar potenciales causas de la extraordinaria variabilidad clínica que se observa en las alteraciones del genoma (consideradas como variaciones del número de copias, CNVs de su nombre en inglés). Para ello, proponen un proceso basado en dos sucesos (*two-bits*). Parten de 32.587 muestras de niños que tenían retraso mental, con o sin malformaciones congénitas. De ellas, 9.207 muestras fueron analizadas mediante un CGH-array de todo el genoma; y el resto de 23.380 muestras con un microarray basado en oligonucleótidos. Para comparación utilizaron las CNVs encontradas en 8.329 personas que no tenían problemas neurológicos y que se habían analizado para otros estudios como grupo control. En la comparación de las CNVs de los 32.587 casos con las del grupo control (8.329), aquellas CNVs que se imbricaban en el 50% o más del tamaño, se consideraron iguales y, por tanto, no patológicas. Una vez definidas las variantes, seleccionaron, como el *primer suceso*, 72 variantes que previamente se habían relacionado con diferentes alteraciones (fenotipos) del neuro-desarrollo y de otros grupos de defectos congénitos. En el resto de CNVs, las de tamaño mayor de 500 Kb se consideraron como el *segundo suceso*, siempre que estuvieran localizadas en zonas genómicas diferentes a las que se situaban las 72 consideradas como el primer suceso (es decir, en zonas no alélicas).

El análisis final se centró en 2.312 niños en los se identificó una de las 72 primeras variantes que estaban asociadas a problemas intelectuales y anomalías congénitas. En el 10,1% de los 2.312 niños se presentaba una segunda CNV de tamaño grande (más de 500 Kb), pero además, se detectó que estos pacientes tenían también otras CNVs adicionales, con más frecuencia que en los controles. Entre estos niños se identificaron siete alteraciones del genoma que individualmente estaban definidas por una CNV. Observaron también, que los pacientes con las alteraciones del genoma que causan un síndrome con extrema variabilidad fenotípica, esa variabilidad se relacionaba con el número total de CNVs, y también con el hecho de si éstas eran heredadas o se habían producido *de novo*. Así, los niños con dos grandes CNVs cuya significación clínica era desconocida, tenían ocho veces más riesgo de presentar retraso y problemas intelectuales (OR = 8,16; IC 95%: 5,33-13,07). Por otra parte, los desórdenes genómicos con heterogeneidad en las manifestaciones clínicas eran más frecuentes en niños que en niñas ( $p < 0,001$ ); además, el lugar en que se localizaba la segunda CNV era transmitido con más frecuencia por las madres que por los padres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,02$ ).

Estos hallazgos, abren nuevas vías para entender una de las causas relacionadas con la heterogeneidad clínica de un problema causado por alguna alteración genómica. Un conocimiento importante para la actividad clínica, incluyendo el diagnóstico y manejo del niño, y también la información para la familia.

### **Reseña sobre una iniciativa mundial**

En el número 158A, del año 2012, de la revista *Am J Med Genet*, se publica un Comentario Editorial, en el que Bamshad y cols., destacan la importancia que tienen las nuevas tecnologías moleculares (como la nueva generación de secuenciación del genoma-

WGS, y exoma-ES), para identificar las bases moleculares de las alteraciones mendelianas. Comentan que desde el año 2009 (tres años antes de escribir este Comentario) la utilización del WGS, ha dado lugar al conocimiento y explicación de las causas de docenas de alteraciones dominantes, recesivas, ligadas al sexo y mutaciones dominantes de novo.

Sin embargo, esas técnicas son muy complejas y, sobre todo, muy caras para casos y familias únicas. Por ello, estos autores describen una iniciativa global para explorar todas las patologías Mendelianas. Esta iniciativa, que incluye el *International Rare Disease Research Consortium* (IRDiRC), el *Finding of Rare Disease Genes* (FORGE) en Canadá, y Centros en Europa, Asia y otros lugares, establecerá la estructura de colaboración necesaria para llevar a cabo este objetivo. En EE.UU., varios centros estatales han sido los patrocinadores para apoyar este esfuerzo en tres *Centers for Mendelian Genome* (CMGs). Sus objetivos, estructura, funcionamiento, y forma de participar, se resumen en este artículo. Además, aceptan la participación de cualquier grupo de investigadores, o investigadores y médicos individuales. Para los que quieran tener más información, pueden dirigir sus preguntas a: [gemedel@mendelian.org](mailto:gemedel@mendelian.org).



Estudio Colaborativo Español de  
Malformaciones Congénitas

## NOTICIAS DEL ECEMC

En la Junta General Ordinaria de ASEREMAC (Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas) celebrada en Madrid el 18 de junio de 2012, se propuso y se acordó por unanimidad la creación formal de la **Red Clínica de Investigación sobre defectos congénitos del ECEMC**. Dicha red está integrada, en cada momento, por todos los miembros del Grupo Periférico del ECEMC y del Grupo Coordinador. En realidad, este modelo de red clínica de investigación, es el modelo básico de funcionamiento general que el ECEMC ha tenido desde su creación en 1976, habiendo implementado a lo largo del tiempo los cambios necesarios para hacer óptima su evolución, y para obtener los máximos beneficios en el trabajo realizado. La adopción formal de dicho modelo de red clínica responde a la filosofía general del grupo de trabajo del ECEMC de ir adaptándose a los nuevos retos que la investigación sobre defectos congénitos plantea en cada momento. No obstante, como en la actualidad, se está favoreciendo desde distintas instancias la creación de redes clínicas de investigación, que posiblemente sean reconocidas en algunas de las convocatorias de ayudas para investigación, es por lo que el ECEMC ha reconocido como tal su modelo de funcionamiento.

## FUNDACIÓN 1000 SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS

Aunque la Fundación 1000 sigue recibiendo aportaciones económicas de la ciudadanía, y cuenta con una serie de socios fijos con aportaciones anuales, el número de socios fijos aún no llega a 500. Por otra parte, la coyuntura económica general de los últimos años ha afectado también a las aportaciones a la Fundación 1000, por lo que ésta ha visto limitada su actividad de promoción de la investigación para la prevención de los defectos congénitos.

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 se les hace 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 objetivo de la Fundación 1000.

En su página web ([www.fundacion1000.es/](http://www.fundacion1000.es/)), se puede encontrar información muy valiosa para la prevención de los defectos congénitos, con acceso gratuito a las *Hojas Propositus*, además de los números anteriores del *Boletín del ECEMC*, y otras informaciones redactadas de modo asequible, para tratar de que lleguen al mayor número posible de personas, que pueden así poner en práctica las medidas preventivas que favorecen que los niños nazcan sanos.

**Si considera 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**

FUNDACIÓN  
1000 *sobre*  
*defectos congénitos*

[www.fundacion1000.es](http://www.fundacion1000.es)

**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.      N.º de Cuenta**INGRESAR en: FUNDACIÓN 1000.**Si desea hacerlo **desde su Banco o Caja:**

- **Santander: Cta. 0049-4685-04-2793012120**  
c/ Hilarión Eslava, 26. 28015 - Madrid.
- **BANKIA: Cta. 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: Fundación 1000 sobre defectos congénitos  
c/ Isaac Peral 12, 1.º B. 28015 – Madrid**

**VII. PUBLICACIONES DEL ECEMC  
EN EL PERÍODO 2010-2012**

---

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 172-179 (2012)

## PUBLICACIONES DEL ECEMC (2010-2012)

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 dentro de cada año, 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 2004-2011.

### I. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICOS

#### En Español

Cid Galache P, Gómez Vida JM, Olivares Sánchez L, Pérez Iañez R, Casas Gómez J, Broncano Lupiañez S, Rodríguez Leal A. Fosa nasal supernumeraria, una extraña malformación congénita. Primer caso registrado por el ECEMC. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2010;V,9:15-19. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

González de Dios J, Bermejo E, Mestre J, Ruipérez C, Moya M, Cuevas L, Martínez-Frías ML. Síndrome de Desorganización: Características y descripción del primer caso registrado en el ECEMC. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2010;V,9:9-14. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

Sanchis A, Martínez Castellano F, Aleu M, Pí G, Ballester E. Síndrome de Coffin-Lowry: Presentación de un caso y Guías Diagnóstico-evolutivas y Anticipatorias. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2010;V,9:2-8. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

Aldea Romero AE, López Dueñas A, Rubio Jiménez ME, Hernández Bejarano MJ, García García A, Martínez-Fernández ML, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML. Descripción de un nuevo caso de síndrome de Bohring-Opitz (o de Oberklaid-Danks). Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2011;VI,1:18-26. <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/viewFile/720/773>

Arroyo Carrera I, García García MJ, Lozano Rodríguez JA, Polo Antúnez A, Zunzunegui JL, Alvarez T, Martínez-Fernández ML, Bermejo-Sánchez E. Síndrome de Sörsby: Descripción de un caso que representa la segunda familia descrita. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2011;VI,1:27-32. <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/viewFile/721/775>

Sanchis Calvo A, Salido Capilla C, Porcar Almela M, Aracil Pedro M, Martínez-Frías ML. Síndrome lumbocostovertebral (Carta al Editor). Acta Pediatr Esp 2011;69,5:247-248.

#### En Inglés

Garrido-Allepuz C, Haro E, González-Lamuño D, Martínez-Frías ML, Bertocchini F, Ros MA. A clinical and experimental overview of sirenomelia: insight into the mechanisms of congenital limb malformations. Dis Model Mech 2011; 4,3:289-299.

Martínez-Frías ML, Egüés X, Puras A, Hualde J, de Frutos CA, Bermejo E, Nieto MA, Martínez S. Thanatophoric dysplasia type II with encephalocele and semilobar holoprosencephaly: Insights into its pathogenesis. Am J Med Genet Part A 2011;155:197-202.

## II. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

### En Español

- Aceña I, MacDonald A, Martínez-Fernández ML, Bermejo E, Martínez-Frías ML. Análisis clínico-epidemiológico de las niñas recién nacidas con síndrome de Turner y de aquellas con tres cromosomas X. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2010;V,9:55-66. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC. Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2010;V,9:20-42. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)
- Martínez-Frías ML, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Bermejo-Sánchez E. Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2011;VI,1:33-64. <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/viewFile/722/777>
- Sanchis Calvo A, Roselló-Sastre E, Marcos Puig B, Balanzá Chancosa R, Pérez Ebrí ML, Alcover Barrachina I, Camarasa Lillo N, Bermejo-Sánchez E, Escandón Álvarez J. Defectos congénitos en recién nacidos y fetos procedentes de interrupción del embarazo tras diagnóstico prenatal en el período 1982-2009. Med Clin (Barc). 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.05.021>

## III. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

### En Español

- Bermejo E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Informe de Vigilancia Epidemiológica de anomalías congénitas en España: Datos registrados por el ECEMC en el período 1980-2009. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2010;V,9:68-100. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)
- Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Informe anual del ECEMC sobre vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Datos del período 1980-2010. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2011;VI,1:84-121. <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/viewFile/724/781>
- Martínez-Frías ML, Bermejo-Sánchez E. Otros aspectos de vigilancia epidemiológica del ECEMC: Evolución temporal y por Comunidades Autónomas, de los nacimientos de la población inmigrante. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2011;VI,1:122-132. <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/viewFile/725/783>

### En Inglés

- Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Amar E, Bakker MK, Bianca S, Bianchi F, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Martínez-Frías ML. Amelia: A multi-center descriptive epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2011;157:288-304.
- Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Amar E, Bianca S, Bianchi F, Botto LD, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Martínez-Frías ML. Phocomelia: A worldwide descriptive epidemiologic study in a large series of cases

from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:305-320.

Botto LD, Feldkamp ML, Amar E, Carey JC, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, de Walle HEK, Halliday J, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Marengo LK, **Martínez-Frías ML**, Merlob P, Morgan M, Muñoz LL, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Mastroiacovo P. Acardia: Epidemiologic findings and literature review from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:262-273.

Feldkamp ML, Botto LD, Amar E, Bakker MK, **Bermejo-Sánchez E**, Bianca S, Canfield MA, Castilla EE, Clementi M, Csáky-Szunyogh M, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Merlob P, Morgan M, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Siffel C, Carey JC. Cloacal exstrophy: An epidemiologic study from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:333-343.

Mutchinick OM, Luna-Muñoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G, da Graça Dutra M, Feldkamp M, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry B, Marengo LK, **Martínez-Frías ML**, Mastroiacovo P, Métneki J, Morgan M, Pierini A, Rissman A, Ritvanen A, Scarano G, Siffel C, Szabova E, Arteaga-Vázquez J. Conjoined twins: A worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:274-287.

Orioli IM, Amar E, Bakker MK, **Bermejo-Sánchez E**, Bianchi F, Canfield MA, Clementi M, Correa A, Csáky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Mastroiacovo P, Morgan M, Mutchinick OM, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Castilla EE. Cyclopia: An epidemiologic study in a large data set from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:344-357.

Orioli IM, Amar E, Arteaga-Vázquez J, Bakker MK, Bianca S, Botto LD, Clementi M, Correa A, Csáky-Szunyogh M, Leoncini E, López-Camelo JS, Li Z, Lowry RB, Marengo L, **Martínez-Frías ML**, Mastroiacovo P, Morgan M, Pierini A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Castilla EE. Sirenomelia: An epidemiologic study in a large data set from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, and literature review. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011;157:358-373.

Siffel C, Correa A, Amar E, Bakker MK, **Bermejo-Sánchez E**, Bianca S, Castilla EE, Clementi M, Cocchi G, Csáky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Landau D, Leoncini E, Li Z, Lowry RB, Marengo LK, Mastroiacovo P, Morgan M, Mutchinick OM, Pierini A, Rissmann A, Ritvanen A, Scarano G, Szabova E, Olney RS. Bladder exstrophy: An epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and an overview of the literature. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2011;157:321-332.

#### IV. PUBLICACIONES SOBRE CITOGÉNÉTICA Y GENÉTICA MOLECULAR

##### En Español

Climent Alcalá FJ, Molina Rodríguez MA, González Casado I, Osona Bris L, Salamanca Fresno L, Guerrero-Fernández J, **Martínez-Frías ML**, Gracia Bouthelie R. Deleción del cromosoma 9p-. Disgenesia gonadal asociada a retraso mental e hipoplasia del cuerpo calloso. ¿Síndrome de genes contiguos? *An Pediatr (Barc)* 2010;72,3:210-214.

Sánchez-Izquierdo MD, Martínez-Fernández ML, Martínez-Frías ML. ¿Qué son los Microarrays? Aplicación al diagnóstico de anomalías congénitas. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2010;V,9:48-54. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

Martínez-Fernández ML, MacDonald A, Aceña I, Bermejo-Sánchez E, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Análisis de alteraciones cromosómicas estructurales y su distribución por cromosomas en la serie de recién nacidos con defectos congénitos del ECEMC. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2011;VI,1:66-82. <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/viewFile/723/779>

## En Inglés

Fernández-Toral J, Rodríguez L, Plasencia A, **Martínez-Frías ML**, Ewers E, Hamid AB, Ziegler M, Liehr T. Four small supernumerary marker chromosomes derived from chromosomes 6, 8, 11 and 12 in a patient with minimal clinical abnormalities: a case report. *J Med Case Reports* 2010;4:239.

MacDonald A, Rodríguez L, Aceña I, Martínez-Fernández ML, Sánchez-Izquierdo D, Zuazo E, Martínez-Frías ML. Subtelomeric deletion of 12p: Description of a third case and review. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:1561-1566.

Martínez-Frías ML, de Frutos CA, Bermejo E, ECEMC Working Group, Nieto MA. Review of the recently defined molecular mechanisms underlying Thanatophoric Dysplasia and their potential therapeutic implications for Achondroplasia. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:245-255.

Orrico A, Galli L, Faivre L, Clayton-Smith J, Azzarello-Burri SM, Hertz JM, Jacquemont S, Taurisano R, **Arroyo Carrera I**, Tarantino E, Devriendt K, Melis D, Thelle T, Meinhardt U, Sorrentino V. Aarskog-Scott syndrome: clinical update and report of nine novel mutations of the FGD1 gene. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:313-318.

Romanelli V, Belinchón A, Benito-Sanz S, Martínez-Glez V, Gracia-Bouthelie R, Heath KE, Campos-Barros A, García-Miñaur S, Fernández L, Meneses H, López-Siguero JP, Guillén-Navarro E, Gómez-Puertas P, Wesselink J-J, Mercado G, **Esteban-Marfil V**, Palomo R, Mena R, Sánchez A, del Campo M, Lapunzina P. *CDKN1C* (*p57<sup>Kip2</sup>*) analysis in Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) patients: Genotype-phenotype correlations, novel mutations, and polymorphisms. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A,6:1390-1397.

**Arroyo Carrera I**, García García MJ, Izquierdo Martín A, Martín Fernández R, Lapunzina Badía P, Orrico A. First reported splice site mutation (c.1935+3A>C) of the FGD1 gene in a patient with Aarskog-Scott syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011; 19 Suppl 2:453. (Abstract de la European Human Genetics Conference 2011. Amsterdam, 2011).

Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, De Agostini C, Novara F, Fichera M, Grillo L, Galesi O, Vetro A, Ciccone R, Bonati MT, Giglio S, Guerrini R, Osimani S, Marelli S, Zucca C, Grasso R, Borgatti R, Mani E, Motta C, Molteni M, Romano C, Greco D, Reitano S, Baroncini A, Lapi E, Cecconi A, Arrigo G, Patricelli MG, Pantaleoni C, D'Arrigo S, Riva D, Sciacca F, Dalla Bernardina B, Zoccante L, Darra F, Termine C, Maserati E, Bigoni S, Priolo E, Bottani A, Gimelli S, Bena F, Brusco A, di Gregorio E, Bagnasco I, Giussani U, Nitsch L, Politi P, **Martínez-Frías ML**, **Martínez-Fernández ML**, **Martínez Guardia N**, Bremer A, Anderlid BM, Zuffardi O. Molecular Mechanisms Generating and Stabilizing Terminal 22q13 Deletions in 44 Subjects with Phelan/McDermid Syndrome. *PLoS Genet* 2011 Jul;7(7):e1002173. Epub 2011 Jul 14.

Palomares M, Delicado A, Mansilla E, de Torres ML, Vallespín E, Fernández L, Martínez-Glez V, García-Miñaur S, Nevado J, Simarro FS, Ruiz-Perez VL, Lynch SA, Sharkey FH, Thuresson AC, Annerén G, Belligni EF, **Martínez-Fernández ML**, **Bermejo E**, Nowakowska B, Kutkowska-Kazmierczak A, Bocian E, Obersztyn E, **Martínez-Frías ML**, Hennekam RC, Lapunzina P. Characterization of a 8q21.11 Microdeletion Syndrome Associated with Intellectual Disability and a Recognizable Phenotype. *Am J Hum Genet* 2011; 89,2:295-301.

Romanelli V, Meneses HN, Fernández L, Martínez-Glez V, Gracia-Bouthelie R, F Fraga M, Guillén E, Nevado J, Gean E, Martorell L, Esteban Marfil V, García-Miñaur S, Lapunzina P. Beckwith-Wiedemann syndrome and uniparental disomy 11p: fine mapping of the

recombination breakpoints and evaluation of several techniques. *Eur J Hum Genet* 2011;19,4:416-21.

## V. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS RELACIONADOS CON TERATÓGENOS

### En Español

Bermejo E. Valoración de teratógenos y pautas a seguir ante el niño prenatalmente expuesto a un teratógeno. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría*. Tomo 1: Genética Clínica, Dismorfología y Neurología. 2ª. ed. (1.ª ed. año 2000). Ed. Exlibris, 2010. pp. 107-115 (ISSN: 2171-8172).

Mejías Pavón C, Rodríguez-Pinilla E, Fernández Martín P, Real Ferrero MM, García Benítez MR, Martínez-Frías ML. Actividad de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2009. Análisis de la utilización del SITTE por los distintos especialistas médicos. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2010;V,9:112-117. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

Rodríguez-Pinilla. Riesgo y uso racional de analgésicos y antidepresivos durante la gestación. *Rev Soc Esp Dolor*; 2010; 17 (Espec Cong):169-170.

Rodríguez-Pinilla E, Real Ferrero MM, Mejías C, García-Benítez MR, Fernández P, Grupo Periférico del ECEMC y Martínez-Frías ML. Consumo de Caféina en el Embarazo en Nuestro Medio y Riesgo para el Desarrollo Embrionario/Fetal. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2010;V,9:102-110. [http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc\\_boletin\\_2010.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/ecemc_boletin_2010.pdf)

Arias-Rico J, Bermejo-Sánchez E, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Consumo de antihistamínicos-H1 por la mujer embarazada en España y riesgo para defectos congénitos en el recién nacido. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2011;VI,1:148-162. <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/viewFile/727/787>

Fernández Martín P, García Benítez MR, Real Ferrero MM, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML. Actividad de los Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2010. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2011;VI,1:164-171. <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/viewFile/728/789>

García-Benítez MR, Real MM, Fernández P, Grupo Periférico del ECEMC, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML. Análisis Epidemiológico de las infecciones urinarias y la exposición a Fosfomicina durante el embarazo en madres de niños con y sin defectos congénitos: Distribución por años y por Comunidades Autónomas. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 2011;VI,1:134-147. <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/viewFile/726/785>

Martínez-Frías ML. Talidomida: 50 años después. *Med Clin (Barc)* 2012;139,1:25-32.

## VI. PUBLICACIONES SOBRE PREVENCIÓN

### En Inglés

Bermejo E, Martínez-Frías ML. Capítulo: "Prevention, Diagnosis and Services". En el Libro: "Rare Diseases Epidemiology Book" (pp. 55-76). *Advances in Experimental Medicine and Biology Series*. Ed. M. Posada and S.C. Groft. Springer Science & Business Media B.V. Dordrecht, Heidelberg, London, New York, 2010. (ISBN: 978-90-481-9484-1; e-ISBN: 978-90-481-9485-8).

Bermejo E, Martínez-Frías ML. Prevention, diagnosis and services. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686:55-75.

Martínez-Frías ML. Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? *J Med Genet* 2010;47:73-80.

## VII. PUBLICACIONES SOBRE OTROS ASPECTOS

### En Inglés

Greenlees R, Neville A, Addor MC, Amar E, Arriola L, Bakker M, Barisic I, Boyd PA, Calzolari E, Doray B, Draper E, Emil Vollset S, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Kallen K, Khoshnood B, Latos-Bielenska A, **Martínez-Frías ML**, Materna-Kirylyuk A, Matias Dias C, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, O'Mahony M, Pierini A, Queisser-Luft A, Randrianaivo-Ranjatoélina H, Rankin J, Rissmann A, Ritvanen A, Salvador J, Sipek A, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wellesley D, Wertelecki W. Paper 6: EUROCAT member registries: Organization and activities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91:S51-S100.

Martínez-Frías ML. Assessing pre-implantation embryo development in mice provides a rationale for understanding potential adverse effects of ART and PGD procedures. *Am J Med Genet A* 2012;158A,10:2546-2533.

## VIII. PUBLICACIONES QUE INTEGRAN EL CURSO DE FORMACIÓN CONTINUADA SOBRE PREVENCIÓN DE DEFECTOS CONGÉNITOS, PUBLICADO EN LA REVISTA SEMERGEN (CURSO ACREDITADO)

Bermejo Sánchez E. Frecuencias de defectos congénitos al nacimiento en España y su comportamiento temporal y por comunidades autónomas. Causas de las variaciones de las frecuencias. *Semergen* 2010;36:449-455.

Martínez-Fernández ML, Bermejo E, Martínez-Frías ML. Ejemplos clínicos de alteraciones crípticas del ADN, y guías para sospechar que un niño pueda tener alguna alteración críptica o molecular. *Semergen* 2010;36:573-578.

Martínez-Fernández ML, Sánchez-Izquierdo MD, Martínez-Frías ML. Resumen de la evolución de las técnicas de citogenética y genética molecular para la identificación de las alteraciones genéticas del desarrollo embrionario. *Semergen* 2010;36:520-525.

Martínez-Frías ML. Editorial: La prevención de defectos congénitos en Atención Primaria. *Semergen* 2010;36:119-120.

Martínez-Frías ML. Características generales de los defectos congénitos, terminología y causas. *Semergen* 2010;36:135-139.

Martínez-Frías ML. Actualización de conocimientos sobre formación de los gametos. Procesos de meiosis y fecundación. *Semergen* 2010;36:216-220.

Martínez-Frías ML. Estructura y función del ADN y de los genes. I Tipos de alteraciones de la función del gen por mutaciones. *Semergen* 2010;36:273-277.

Martínez-Frías ML. Estructura y función del ADN y de los genes. II Tipos de alteraciones de la función del gen por procesos epigenéticos. *Semergen* 2010;36:332-335.

Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Tratamiento farmacológico de la mujer embarazada: fármacos contraindicados durante el embarazo. *Semergen* 2010;36:579-585.

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Martínez-Fernández ML. Pautas de prevención de defectos congénitos con especial referencia a los niveles primario y secundario. Guías de actuación preventiva desde la atención primaria. *Semergen* 2011;37,8:412-417.

## IX. PROPOSITUS: HOJA INFORMATIVA DEL ECEMC

El objetivo de las Hojas Informativas “PROPOSITUS” es dar a conocer de forma sencilla y clara (su máxima extensión es de un folio) síndromes raros o nuevos, aspectos importantes sobre factores ambientales de riesgo para el embarazo, así como posibles pautas de prevención. Se incluye la lista de los *Propositus* realizados durante los 3 últimos años:

- N.º 15: Síndrome de deleción 5p. 2010 (actualización).  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-delecion-5p>
- N.º 19: Psicofármacos y embarazo. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Psicofarmacos-y-embarazo>
- N.º 20: Síndrome de Wolf-Hirschhorn (deleción 4p16.3). 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Wolf-Hirschhorn>
- N.º 21: Síndromes de DiGeorge, Velocardiofacial y Microdeleción 22q11.2. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindromes-de-DiGeorge>
- N.º 22: Síndrome de Alström: Características, Guías diagnósticas y anticipatorias. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Alstrom>
- N.º 23: Síndrome de CLOVE(S): Características y Guía diagnóstica. 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-CLOVE-S>
- N.º 24: Síndrome de Donohue (Leprechaunismo). 2010.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindrome-de-Donohue-Leprechaunismo>
- N.º 25: Síndromes de microdeleción. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Sindromes-de-microdelecion>
- N.º 26: Prevención Primaria de Defectos Congénitos: ¿Qué medicamentos se pueden utilizar durante el embarazo? 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Que-medicamentos-se-pueden>
- N.º 27: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamiento con Psicofármacos durante el embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Tratamiento-con-Psicofarmacos>
- N.º 28: Prevención Primaria de Defectos Congénitos: ¿Cuáles son los fármacos que se consideran seguros para su uso durante el embarazo? 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Cuales-son-los-farmacos-que-se>
- N.º 29: Importancia de reconocer los distintos tipos de alteraciones del desarrollo prenatal: Definiciones y Tipos de Defectos Congénitos. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Importancia-de-reconocer-los>
- N.º 30: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamiento de las alteraciones de la función tiroidea durante el embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Tratamiento-de-las-alteraciones-de>
- N.º 31: Prevención de Defectos Congénitos: Retinoides sintéticos y embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Retinoides-sinteticos-y-embarazo>
- N.º 32: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamientos con antihistamínicos (H1A) durante el embarazo. 2011.  
<http://www.fundacion1000.es/Tratamientos-con-antihistaminicos>
- N.º 33: Prevención de Defectos Congénitos: ¿Qué significa planificar un embarazo? 2012.  
[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/33-12-Propositus\\_Planificacion\\_Embar-f.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/33-12-Propositus_Planificacion_Embar-f.pdf)
- N.º 34: Prevención de Defectos Congénitos: Vacunas durante el embarazo. 2012.  
<http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/34-12-Propositus-Vacunas-F.pdf>

N.º 35: Prevención de Defectos Congénitos: Uso de analgésicos durante el embarazo. 2012.

[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/35-12-Propositus\\_analgescicos-F.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/35-12-Propositus_analgescicos-F.pdf)

N.º 36: Prevención de Defectos Congénitos: Toxoplasmosis y embarazo. 2012.

[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/36-12-Propositus\\_Toxoplasmosis.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/36-12-Propositus_Toxoplasmosis.pdf)

N.º 37: Prevención de Defectos Congénitos: Uso de infusiones y suplementos naturales durante el embarazo procedentes de diversas plantas. 2012.

[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/37-12-Propositus\\_Infusiones-F.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/37-12-Propositus_Infusiones-F.pdf)

N.º 38: Prevención de Defectos Congénitos: Betabloqueantes y embarazo. 2012.

[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/38-12-Propositus\\_Beta-Bloqueantes.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/38-12-Propositus_Beta-Bloqueantes.pdf)

N.º 39: Prevención de Defectos Congénitos: Tratamientos con antiasmáticos durante el embarazo. 2012.

[http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/39-12-Propositus\\_Tratam-asma.pdf](http://www.fundacion1000.es/IMG/pdf/39-12-Propositus_Tratam-asma.pdf)

**VIII. EQUIPO DE COLABORADORES  
DEL GRUPO PERIFÉRICO  
DEL ECEMC EN 2012**

---

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 181-186 (2012)

## EQUIPO DE COLABORADORES DEL GRUPO PERIFÉRICO O RED CLÍNICA DEL ECEMC EN 2012 \*

\* 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. Para cada colaborador figura la localidad en la que se ubica su hospital. Los responsables de la colaboración de cada hospital aparecen subrayados en la lista.

### ANDALUCÍA

Acosta Gordillo, L.	Sevilla	Gutiérrez Moro, C.	La Línea de la Concepción
Antelo Suárez, L.	La Línea de la Concepción	Jover Oliver, J.M.	La Línea de la Concepción
Arroyo Muñoz, M.E.	Montilla	<u>Lara Palma, A.M.</u>	<u>Úbeda</u>
Ballesteros Lara, T.	Jaén	León Asensio, A.P.	Linares
<u>Barcia Ramírez, A.</u>	<u>Sevilla</u>	Lesmes Márquez, M.	Montilla
<u>Barcia Ruiz, J.M.</u>	<u>Cabra</u>	Madero López, J.	Úbeda
Becerra Martínez, M.L.	Montilla	Márquez Fernández, J.	Sevilla
Blanco Muñoz, M.	Jaén	Martín García, J.A.	Motril
Broncano Lupiáñez, S.	Motril	Martín Pérez, R.	Jaén
Caballero, V.	Sevilla	Millán Jiménez, A.	Sevilla
Cabrera Morente, L.	Jaén	Montes Mendoza, M.C.	Cabra
Casanova Bellido, M.	Puerto Real	Moreno García, J.	Estepona
Casanova Román, M.	La Línea de la Concepción	Munguira Aguado, P.	Linares
Castilla Ruiz, P.	Sevilla	Oliva Grajera, M.	Sevilla
Castillo Codes, M.D. del	Linares	Ojeda Espino, C.M.	Cabra
Cebriá Tormos, G.	Puerto Real	Peñalva Moreno, G.	La Línea de la Concepción
<u>Cid Galache, P.</u>	<u>Motril</u>	Pérez Fernández, F.M.	Cabra
<u>Colli Lista, G.</u>	<u>Estepona</u>	Reche, O.	Linares
<u>Cózar Olmo, J.A.</u>	<u>Linares</u>	Rodríguez Leal, A.	Motril
Criado Molina, A.	Montilla	Sainz, J.A.	Sevilla
Cruz Cañete, M.	Montilla	Simonet Lara, M.J.	Jaén
Cruz Moreno, J. de la	Jaén	<u>Tapia Barrios, J.M. de</u>	<u>Puerto Real</u>
Cuevas Cervera, J.L.	Linares	Tirado Balagué, M.M.	Jaén
Egea Gil, M.M.	Úbeda	Torres Begara, E.	Sevilla
Espinosa López, D.M.	La Línea de la Concepción	Torres Torres, A.	Úbeda
<u>Esteban Marfil, M.V.</u>	<u>Jaén</u>	Trillo Belizón, C.	Motril
Fernández Lorite, A.	Linares	Valdivia Bautista, L.	Cabra
Galán Mercado, M.	Úbeda	Valenzuela Soria, A.	Motril
<u>Gallardo Hernández, F.L.</u>	<u>Montilla</u>	Vázquez Navarrete, S.	La Línea de la Concepción
García Jiménez, E.	Jaén	Vilchez Pérez, J.S.	Jaén
García Sánchez, M.	Jaén	Villanueva Martínez, E.	Jaén
Garriguet López, J.	Montilla		
<u>Gomar Morillo, J.L.</u>	<u>La Línea de la Concepción</u>	<b>ARAGÓN</b>	
Gómez Vida, J.M.	Motril	Arribas Marco, T.	Barbastro
González Espín, A.	Jaén	<u>Bustillo Alonso, M.</u>	<u>Barbastro</u>
		Calvo Aguilar, M.J.	Huesca

Carrasco Almanzor, J. Barbastro  
 Conde Barreiro, S. Barbastro  
 Domínguez Cajal, M.M. Barbastro  
 Lacasa Arregui, A. Huesca  
 Lalaguna Mallada, P. Barbastro  
 Rojas Pérez-Ezquerria, B. Barbastro  
 Tajada Cebrián, N. Huesca  
 Vera Cristóbal, F. Huesca

## PRINCIPADO DE ASTURIAS

Álvarez Berciano, F. Avilés  
 Arcos Solas, M. de los Riaño  
 Arroyo Hernández, M. Avilés  
 Bernardo Fernández, B. Riaño  
 Calle Miguel, L. Cabueñes  
 Cerezo Pancorbo, J.M. Riaño  
 Fernández Barrio, B. Avilés  
 Fernández Castro, A. Avilés  
 Fernández González, N. Cabueñes  
 García Díaz, M.F. Cabueñes  
 García García, E. Cabueñes  
 García González, M. Cangas del Narcea  
 García González, V. Cabueñes  
 García Mozo, R. Cabueñes  
 González Jiménez, D. Cangas del Narcea  
 González Martínez, M.T. Cabueñes  
 Iglesias García, E. Avilés  
 Junco Petrement, M.P. Riaño  
 Labra Álvarez, R. Riaño  
 Lombraña Álvarez, E. Cabueñes  
 Mayoral González, B. Cabueñes  
 Méndez Álvarez, J.R. Riaño  
 Pérez Guirado, A. Cangas del Narcea  
 Pérez Iglesias, R. Avilés  
 Pérez Solís, D. Avilés  
 Riaño Galán, I. Avilés  
 Rodríguez Dehli, C. Avilés  
 Rodríguez Fernández, A. Cabueñes  
 Rodríguez Mon, C. Avilés  
 Rodríguez Pando, M.C. Riaño  
 Sánchez Andrés, A. Cangas del Narcea  
 Serrano Acebes, P. Cabueñes  
 Suárez Saavedra, S. Cabueñes  
 Suárez Tomás, J.I. Avilés

Toyos González, P. Riaño  
 Vázquez Fernández, J.A. Avilés  
 Velasco Alonso, J. Avilés

## ISLAS BALEARES

Aparicio García, P. Palma de Mallorca  
 Azúa Brea, B. de Palma de Mallorca  
 Calvo Pérez, A. Manacor  
 Díaz Román, C. Palma de Mallorca  
 Filgueira Posse, A. Palma de Mallorca  
 Fontdemora Lleó, F. Palma de Mallorca  
 Herrero Pérez, S. Palma de Mallorca  
 Jiménez Ignacio, F. Manacor  
 Marcó Lliteras, A. Manacor  
 Marqués, A. Palma de Mallorca  
 Vidal Palacios, C. Palma de Mallorca

## CANARIAS

López Mendoza, S. Santa Cruz de Tenerife  
 Luis Escudero, J.F. de Santa Cruz de Tenerife  
 Sierra, N. Santa Cruz de Tenerife  
 Trujillo Armas, R. Santa Cruz de Tenerife

## CANTABRIA

Álvarez Granda, L. Santander  
 Canduela Martínez, V. Laredo  
 Cuevas Terán, I. de las Santander  
 Docio Nieto, S. Laredo  
 Galván Robles, R. Santander  
 Gutiérrez Pascual, D. Santander  
 Jorda Lope, A. Laredo  
 Martínez-Herrera, B. Santander  
 Vilanova, S. Santander

## CASTILLA-LA MANCHA

Álvarez Estrada, P. Guadalajara  
 Amezcua Recover, A. Albacete  
 Arroyos Plana, A. Toledo  
 Bejarano Ramírez, N. Ciudad Real  
 Berghezán Suárez, A. Toledo  
 Cabello García, I. Toledo  
 Carrascosa Romero, C. Albacete

Castillo Ochando, F. Villarrobledo  
 Cruz Avilés, E. Puertollano  
 Escobar Izquierdo, A.B. Toledo  
 Esteban Gutiérrez, M. Toledo  
Félix Rodríguez, V. Toledo  
 García Cabezas, M.A. Ciudad Real  
 García García, A. Guadalajara  
García Martínez, M.J. Cuenca  
 García Mazario, M.J. Guadalajara  
García-Pardo Recio, J.G. Valdepeñas  
 González de Merlo, G. Albacete  
 Hernández Bejarano, M.J. Guadalajara  
 Hoyos Vázquez, M.S. Albacete  
 Jiménez Bustos, J.M. Guadalajara  
 Latorre Latorre, F. Valdepeñas  
 Ludevía del Río, M. Ciudad Real  
Mayordomo Almendros, M. Villarrobledo  
 Medina Monzón, C. Albacete  
 Moreno Salvador, A.O. Villarrobledo  
 Moyano, M.A. Villarrobledo  
 Myrick Álvarez, A. Valdepeñas  
 Ortigado Matamala, A. Guadalajara  
Pangua Gómez, M. Guadalajara  
 Pantoja Bajo, A. Toledo  
 Pareja Grande, J. Puertollano  
 Portela Silva, J. Albacete  
 Recio Linares, A. Toledo  
 Rodríguez Fuertes, F. Valdepeñas  
 Rosa García, A. Ciudad Real  
 Rosich del Cacho, M. Ciudad Real  
 Rubio Jiménez, M.E. Guadalajara  
 Ruiz Cano, R. Albacete  
 Ruiz Fraile, L. Ciudad Real  
 Sánchez Enfedaque, A. Valdepeñas  
Sánchez Estévez, C. Puertollano  
 Sánchez García, S. Toledo  
 Sánchez-R. Sánchez-G., D. Toledo  
 Sarrión Cano, M. Cuenca  
 Sevilla Castellanos, M.I. Toledo  
 Sotoca Fernández, J.V. Villarrobledo  
 Torrecilla, J. Cuenca  
Vázquez García, M.S. Albacete  
 Veganzones Pérez, M. Toledo

## CASTILLA Y LEÓN

Aparicio Lozano, P. Burgos  
 Arriba Méndez, S. de Ávila  
 Ballesteros Gómez, F.J. Ávila  
 Benito Zaballos, M.F. Salamanca  
Blanco Rodríguez, I. Medina del Campo  
 Campo Fernández, M.N. Valladolid  
 Carbajosa Herrero, M.T. Salamanca  
 Carbayo Tardáguila, L. Salamanca  
 Casanueva Pascual, T. Zamora  
 Catalina Coello, M. Zamora  
Centeno Malfaz, F. Valladolid  
 Escribano García, C. Valladolid  
 Feijóo Rodríguez, L. Zamora  
 Galparsoro Arrate, J.M. Soria  
 García Blanco, M.A. Salamanca  
 García González, P. Salamanca  
 García Martínez, L. Zamora  
 García Parrón, A. Salamanca  
 García Sánchez, R. Salamanca  
 Garrido Pedraz, J.M. Salamanca  
 Gil Sánchez, A. Salamanca  
 Heras de Pedro, M.I. Salamanca  
 Hernández González, N. Zamora  
 Izquierdo Caballero, R. Valladolid  
 Jiménez Saucedo, M. Ávila  
 Lamas Pérez, C. de Salamanca  
 Lanchares, J.L. Salamanca  
 Maillo del Castillo, J.M. Ávila  
 Marrero Calvo, M. Ávila  
 Mata Franco, G. de la Burgos  
 Martín Alonso, M. Salamanca  
 Martín Sanz, A. Ávila  
Marugán Isabel, V.M. Zamora  
 Mateos Polo, M. Salamanca  
 Merino Marcos, M.L. Salamanca  
Nieto Conde, M.C. Segovia  
 Nieto González, M.T. Salamanca  
 Ochoa Sangrador, C. Zamora  
 Ortiz Medina Veiria, S. Soria  
 Peña Busto, A. Soria  
 Pinto Blázquez, J. Zamora  
 Prieto Veiga, J.M. Salamanca  
 Quesada Segura, G. Valladolid

Ramos Nogueiras, P.	Zamora	Mengotti, C.	Martorell
Remesal Escalero, A.	Salamanca	Mercé Gratacós, J.	Tortosa
Rodríguez Martín, M.O.	Salamanca	<u>Moral García, A.</u>	<u>Martorell</u>
Romero Escós, M.D.	Segovia	Peray Bagués, M. de	Olot
<u>Romero Gil, R.</u>	<u>Soria</u>	<u>Pérez Álvarez, F.</u>	<u>Girona</u>
<u>Rupérez Peña, S.M.</u>	<u>Ávila</u>	Plaja Román, P.	Palamós
<u>San Feliciano Martín, L.</u>	<u>Salamanca</u>	Rey, Y.	Palamós
Sánchez Mínguez, A.	Medina del Campo	Rincón Díaz, D.A.	Olot
<u>Sastre Huerta, E.</u>	<u>Burgos</u>	<u>Rosal Roig, J.</u>	<u>Tortosa</u>
Serrano Madrid, M.L.	Soria	Sacristán Vázquez, E.	Olot
Torres Peral, R.	Salamanca	Sánchez Fernández, M.	Girona
Urbón Artero, A.	Segovia	Schneider, S.	Olot
Valle Manteca, A. del	Zamora	Sorní Hubrecht, A.	Tortosa
Villar Guerra, P. del	Valladolid	Torrent Bosch, S.	Girona
Villar Villanueva, A.	Medina del Campo	<u>Torres Simón, J.M.</u>	<u>Palamós</u>
		Trujillo Fagundo, A.	Girona
		Vázquez Ruiz, M.	Figueres
		Villalobos Arévalo, P.	Figueres

## CATALUÑA

Agulló Martí, J.	Palamós
Ametller Malfaz, E.	Girona
Arenas Prats, M.	El Vendrell
<u>Baquero Pulido, B.</u>	<u>El Vendrell</u>
Barco Alván, J.	Lleida
Borell Molins, C.A.	Girona
<u>Bringué Espuny, J.</u>	<u>Lleida</u>
Cardona Barberán, A.	Tortosa
Casas Satre, C.	Girona
<u>Caubet Busquet, I.</u>	<u>Vielha</u>
Colomer Llach, M.A.	Olot
Durán Núñez, A.	Girona
Eslava, E.	Palamós
Fatairi, T.	El Vendrell
Fernández, R.	Palamós
<u>Foguet Vidal, A.</u>	<u>Olot</u>
García, G.M.	El Vendrell
García Cardo, E.	Palamós
<u>García González, M.M.</u>	<u>Figueres</u>
Genaró Jornet, P.	Tortosa
Gomá Brufau, A.R.	Lleida
Jiménez Cañadas, E.	Girona
Legaz, G.	Vielha
Liarte Guillén, A.	Girona
Maciá Martí, J.	Girona
Marco Pérez, J.J.	Lleida
Medrano, J.	Lleida

## EXTREMADURA

<u>Arroyo Carrera, I.</u>	<u>Cáceres</u>
Asensio González, P.	Badajoz
Barrio Sacristán, A.R.	Cáceres
Capataz Ledesma, M.	Badajoz
Carretero Díaz, V.	Cáceres
Cevallos Rodríguez, I.M.	Badajoz
Cimadevilla Sánchez, C.E.	Cáceres
Fuentes Bolaños, N.A.	Badajoz
<u>Galán Gómez, E.</u>	<u>Badajoz</u>
García García, M.J.	Cáceres
<u>García Jiménez, J.L.</u>	<u>Navalmoral de la Mata</u>
García Sabido, E.M.	Badajoz
López Cuesta, M.J.	Cáceres
Membrillo Lucena, G.	Badajoz
Méndez Pérez, P.	Badajoz
Muñoz Núñez, R.	Badajoz
Ochoa Brito, T.M.	Navalmoral de la Mata
Pérez Martín, N.	Badajoz
Rodríguez Martín, A.	Navalmoral de la Mata
Romero Salguero, A.	Badajoz
Rota Zapata, L.	Navalmoral de la Mata
Sardina González, M.D.	Badajoz
Tejado Balsera, J.J.	Badajoz

Villar Galván, V. Badajoz  
Zarallo Reales, C. Badajoz

## GALICIA

Abadi Abadi, A. Burela  
Andrés Andrés, A.G. Burela  
Lago Mandado, P. Burela  
Rodicio García, M. Burela  
Silveira Cancela, M. Burela

## LA RIOJA

Cristóbal Navas, C. Calahorra  
Elosegui Alberdi, J.M. Calahorra

## COMUNIDAD DE MADRID

Alcalde de Álvarez, A.D. S. Sebastián de los Reyes  
Cañete Díaz, A. S. Sebastián de los Reyes  
Domínguez Franco, P. S. Sebastián de los Reyes  
Esteban Rodríguez, M.I. S. Sebastián de los Reyes  
Fernández Sánchez, S. S. Sebastián de los Reyes  
Gallego Fernández, S. El Escorial  
García García, M.L. Leganés  
García Pose, A. S. Sebastián de los Reyes  
González de Eusebio, A. Arganda del Rey  
González Fernández, A.M. Arganda del Rey  
Herreros Fernández, M.L. S. Sebastián de los Reyes  
Martín Jiménez, L. S. Sebastián de los Reyes  
Martín Sanz, F. Madrid  
Martínez Guardia, M.N. Leganés  
Mawkims Solís, M.M. S. Sebastián de los Reyes  
Pérez-Sedane, B. S. Sebastián de los Reyes  
Quintero Calcaño, V.M. S. Sebastián de los Reyes  
Reques Cosme, R. El Escorial  
Río Ganuza, A. del Madrid  
Sancho Martínez, A. S. Sebastián de los Reyes  
Santos Muñoz, M.J. Leganés  
Serna Martínez, M. de la S. Sebastián de los Reyes  
Tagarro García, A. S. Sebastián de los Reyes  
Temboury Molina, M.C. Arganda del Rey  
Yebra Yebra, J. S. Sebastián de los Reyes

## REGIÓN DE MURCIA

López Soler, J.A. Lorca

Martín Caballero, J.M. Murcia  
Martín Fernández-M., D. Murcia  
P. de Caro, A. Murcia  
Romero Caballero, M.D. Lorca  
Rubio Pérez, M.J. Murcia

## PAÍS VASCO

Aguirre Conde, A. Basurto  
Aguirre Unceta-B., A. Basurto  
Álvarez Leal, C. Zumárraga  
Azanza Agorreta, M.J. Zumárraga  
Blarduni Cardón, E. Zumárraga  
Calzada Barrena, J. Zumárraga  
Di Franco Sío, P. Zumárraga  
Guiu Solano, M.A. Arrasate-Mondragón  
Gutiérrez Amorós, A. Basurto  
Imaz Murguiondo, M. Zumárraga  
Iparraguirre Rodríguez, S. Zumárraga  
Jiménez Villarreal, D. Arrasate-Mondragón  
Lertxundi Etxebarria, M.M. Zumárraga  
Ona Otxoa, A. Arrasate-Mondragón  
Pareda Martínez, E. Arrasate-Mondragón  
Pérez Legorburn, A. Basurto  
Pérez Sáez, A. Zumárraga  
Rodeño Fernández, L. Basurto  
Salcedo Casado, V. Arrasate-Mondragón  
Serna Guerediaga, I. Basurto  
Serrano Navarro, J.R. Arrasate-Mondragón  
Zabaleta Camino, C. Zumárraga  
Zuazo Zamalloa, E. Zumárraga

## COMUNIDAD VALENCIANA

Ainsa, D. Valencia  
Alcover, I. Valencia  
Balanzá Machancosa, R. Valencia  
Belda Galiana, I. Ontinyent  
Beseler Soto, B. Xátiva  
Buhedo Gordillo, C. Torrevieja  
Calvo Rigual, F. Xátiva  
Carpena, P. Xátiva  
Climent Alberola, S. Ontinyent  
Codoñer Franch, P. Valencia  
Contreras Suay, J. Requena  
Escario Ponsoda, V. Alicante

Ferrer González, P.	Requena	Pardo Esteban, S.	Requena
Ferrer Ripollés, V.	Ontinyent	Pérez García, B.	Xàtiva
García Martínez, R.	Alicante	<u>Pi Castán, G.</u>	<u>Alzira</u>
<u>García Vicent, C.</u>	<u>Valencia</u>	Quiles Dura, J.L.	Elche
<u>Gilabert Martínez, N.</u>	<u>Torrevieja</u>	Rey Simón, R.	Xàtiva
<u>González de Dios, J.</u>	<u>Alicante</u>	Rivera, A.	Alicante
González Santacruz, M.	Alicante	Rodríguez García, M.J.	Requena
<u>Hortelano, V.</u>	<u>Elche</u>	Romero, M.	Torrevieja
Jiménez Candel, M.	Xàtiva	Rometsch, S.	Requena
Lurbe Ferrer, E.	Valencia	Salvador Iglesias, M.	Alicante
Marco Puig, B.	Valencia	Sánchez Zaplana, H.	Alicante
<u>Martínez Carrascal, A.</u>	<u>Requena</u>	<u>Sanchis Calvo, A.</u>	<u>Valencia</u>
Mas, S.	Torrevieja	Sanguino López, L.	Alicante
<u>Mestre Ricote, J.L.</u>	<u>Alicante</u>	Santapáu Votá, J.	Ontinyent
Micó Micó, A.	Ontinyent	Tapia Collado, C.	Alicante
Miralles Chinchilla, R.	Torrevieja	Tarazona Fargueta, J.L.	Alicante
Montoro Cremades, D.	Alicante	Terol Piqueras, J.	Ontinyent
Moya Benavent, M.	Alicante	Vizcaíno Díaz, C.	Elche
Muñoz Álvarez, P.	Alicante		

**IX. CENTROS HOSPITALARIOS  
PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2012)**

---

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 188-198 (2012)

## CENTROS HOSPITALARIOS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2012)

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 (2011)

### Andalucía

44. Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil del Complejo Hospitalario. JAÉN. Jefe de Servicio: Dr. J. De La Cruz Moreno.
62. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del SAS La Línea. LA LÍNEA DE LA CONCEPCIÓN (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. PUERTO REAL (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. M. Casanova Bellido.
109. Servicio de Pediatría del Hospital San Juan de La Cruz. ÚBEDA (Jaén). Jefe de Servicio: Dra. A. Lara Palma.
140. Servicio de Línea Materno Infantil-Pediatría del Hospital de Montilla. MONTILLA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J. Garriguet López.
142. Servicio de Pediatría del hospital 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 y Servicio de Obstetricia del Hospital de Barbastro. BARBASTRO (Huesca). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M. Bustillo Alonso.

### Principado de Asturias

53. Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Agustín. AVILÉS (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Riaño Galán. 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. J.M. Cerezo Pancorbo. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dra. M.P. Junco Petrement.

86. Servicio de Pediatría del Hospital Carmen y Severo Ochoa. CANGAS DEL NARCEA (Asturias). Jefe de Servicio: Dr. A. Pérez Guirado.
152. Servicio de Pediatría del Hospital de Cabueñes. GIJÓN (Asturias). Jefe de Servicio: Dra. A. Rodríguez González.

### Islas Baleares

130. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología de la Fundación Hospital Manacor. MANACOR (Baleares). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Marcó Lliteras. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Calvo Pérez.
143. Servicio de Neonatología y Servicio de Ginecología del Hospital Son Llátzer. PALMA DE MALLORCA (Baleares). Jefe de Servicio de Neonatología: Dra. C. Vidal Palacios. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Marqués.

### Canarias

27. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Ntra. Sra. de La Candelaria. SANTA CRUZ DE TENERIFE. Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. R. Trujillo Armas.

### Cantabria

126. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. LAREDO (Cantabria).

### 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, Servicio de Ginecología y Servicio de Genética-Clínica del Hospital Virgen de La Salud del Complejo Hospitalario de Toledo. TOLEDO. Jefe de Servicio de Neonatología: Dr. A. Arroyos Plana.
18. Servicio de Pediatría del Hospital Santa Bárbara. PUERTOLLANO (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. E. Cruz Avilés.
20. Servicio de Pediatría del Hospital de Valdepeñas. VALDEPEÑAS (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. J.G. García-Pardo Recio.
21. Servicio de Pediatría-Neonatología del Hospital General. CIUDAD REAL. Jefe de Servicio: Dr. M.A. García-Cabezas.
85. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario Universitario. ALBACETE. 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.
147. Servicio de Pediatría del Hospital General. VILLARROBLEDO (Albacete). Jefe de Servicio: Dra. F. Castillo Ochando.

### Castilla y León

9. Servicio de Pediatría del Hospital General. SEGOVIA. Jefe de Servicio: Dr. A. Urbón Artero.

14. Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Obstetricia, y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen de La Concha. ZAMORA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. T. Casanueva Pascual. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. L. Feijóo Rodríguez. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. A. Del Valle Manteca.
38. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Burgos. 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. F. Centeno Malfaz.
73. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid). Jefe de Servicio: Dr. A. Villar Villanueva.
145. Servicio de Pediatría del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. ÁVILA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Maillo del Castillo.
149. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Salamanca. SALAMANCA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.M. Prieto Veiga. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.L. Lanchares.
155. Servicio de Pediatría del Hospital Santa Bárbara. SORIA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Galparsoro Arrate.

## Cataluña

4. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitari Dr. Josep 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.
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: Dra. M.A. Colomer Llach.
102. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Val D'Aran. VIELHA (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Caubet Busquet.
110. Servicio de Pediatría de Hospital de Palamós. PALAMÓS (Girona). Jefe de Servicio: Dr. J. Agulló Martí.
146. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Sant Joan de Déu. MARTORELL (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Moral García. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. R. Ros Vallverdú.
154. Servicio de Pediatría del Hospital del Vendrell. TARRAGONA. Jefe de Servicio: Dr. Teissir Fatairi.

## Extremadura

23. Servicio de Pediatría del Hospital San Pedro de Alcántara. CÁCERES. Jefe de Servicio: Dr. V. Carretero Díaz.

87. Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil del Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. BADAJOZ. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. E. Galán Gómez.
98. Servicio de Pediatría del Hospital Campo Arañuelo. NAVALMORAL DE LA MATA (Cáceres). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Martín.

## Galicia

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 Pediatría: Dra. C. Cristóbal Navas. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J.M. Elosegui Alberdi.

## Comunidad de Madrid

8. Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Santa Cristina. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. del Río Ganuza.
113. Servicio de Pediatría del Hospital El Escorial. EL ESCORIAL (Madrid). Jefe de Servicio: Dra. S. Gallego Fernández.
115. Servicio de Pediatría del Hospital Severo Ochoa. LEGANÉS (Madrid). Jefe de Servicio: Dra. M.L. García García.
148. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Infanta Sofía. SAN SEBASTIÁN DE LOS REYES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Cañete Díaz. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dra. P. Domínguez Franco.
151. Servicio de Pediatría del Hospital del Sureste. ARGANDA DEL REY (Madrid). Jefe de Servicio: Dra. M.C. Temboursy Molina.

## 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.
95. Servicio de Pediatría del Hospital Los Arcos. SANTIAGO DE LA RIBERA (Murcia). Jefe de Servicio: Dra. M.P. Díez Lorenzo.
105. Servicio de Pediatría del Hospital San Carlos. MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Martín Caballero.
107. Servicio de Pediatría del Hospital La Vega. MURCIA. Jefe de Servicio: Dra. M.J. Rubio Pérez.

## País Vasco

58. Servicio de Unidad Neonatal del Hospital Universitario de Basurto. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. A. Pérez Legorburn.
66. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Zumárraga. ZUMÁRRAGA (Guipúzcoa). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. E. Zuazo Zamalloa. Jefe de Servicio de Ginecología: Dra. C. Álvarez Leal.
150. Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Servicio de Anatomía-Patológica del Hospital Alto Deba. ARRASATE-MONDRAGÓN (Guipúzcoa). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. D. Jiménez Villarreal. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J.R. Serrano Navarro.

## Comunidad Valenciana

46. Servicio de Pediatría-Neonatología del Hospital General Universitario. ELCHE (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Quiles Dura.
50. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Doctor Peset. VALENCIA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. P. Codoñer Franch.
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 del Hospital Lluís Alcanyís. XÁTIVA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. F. Calvo Rigual.
124. Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. A. 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 y Endocrinología Infantil y Servicio de Ginecología-Maternidad del Hospital de Torreveija. TORREVEIJA (Alicante).
153. Sección de Neonatología del Hospital General Universitario. ALICANTE.

## CENTROS CON DATOS NO DISPONIBLES EN EL PERIODO EN ESTUDIO (2011) Y DISPONIBLES EN EL PERIODO ANTERIOR (1980-2010)

### Andalucía

1. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. MÁLAGA. 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.
36. Servicio de Pediatría del Hospital Antequera. ANTEQUERA (Málaga). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.
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 Área Materno-Infantil: Dr. J. Álvarez 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 Jarrio. 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.

### Islas Baleares

16. Servicio de Pediatría del Hospital Mateu Orfila. MAHÓN (Baleares). Jefe de Servicio: Dr. M. Martínez Val.

### Canarias

31. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de Los Volcanes. LANZAROTE (Las Palmas). Jefe de Servicio: Dr. J. Henríquez Esquiroz.
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.

### 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.

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 Mallol. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Pesarrodonna Isern.
82. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Universitari Sant Joan. REUS (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Escribano. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. P. Caballé Busquets.
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.
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.

### Extremadura

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 Ginecología: Dr. J.L. Calderón.
104. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. LLERENA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J. Montero Vítóres.

### Galicia

24. Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario Cristal Piñor. OURENSE. Jefe de Departamento: Dr. F. Martín Sánchez.
25. Servicio de Pediatría del Hospital Arquitecto Marcide. EL FERROL (A Coruña). Jefe de Servicio: Dr. R. Fernández Prieto.
29. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario. VIGO (Pontevedra). Jefe de Servicio: Dr. J.R. Fernández Lorenzo.
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 Lugois.
127. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Pontevedra. PONTEVEDRA.
134. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal Do Salnés. 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. ALCALÁ 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

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.
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. Egüés Jimeno. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Ezcurdia Gurpegui.

## País Vasco

7. Servicio de Pediatría del Hospital Donostia. SAN SEBASTIÁN (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dr. E. González Pérez Yarza.
41. Servicio de Pediatría del Hospital Ortiz de Zárate. VITORIA (Álava). Jefe de Servicio: Dr. A. Borderas Gaztambide.
48. Servicio de Pediatría de la Clínica Materna Ntra. Sra. de La Esperanza. VITORIA (Álava). 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

33. Servicio de Pediatría del Hospital Marina Alta. DENIA (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Paricio Talayero.
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. GANDÍA (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. Servicio de Pediatría del Hospital Católico Casa de Salud. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. L. Picó Sirvent.
131. Servicio de Pediatría del Hospital de La Plana. VILA-REAL (Castellón). Jefe de Servicio: Dr. J. Bonet Arzo.

## Principado de Andorra

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

## CENTROS CON DATOS DISPONIBLES ÚNICAMENTE EN EL PERIODO 1976-79 (REFERIDOS SÓLO A RECIÉN NACIDOS VIVOS)

### Andalucía

10. Servicio de Pediatría de la Residencia Maternal de la Ciudad Sanitaria de la S.S. Virgen del Rocío. SEVILLA. Jefe de Servicio: Dr. M. Recasens.

### Castilla-La Mancha

11. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. Ntra. Sra. del Prado. TALAVERA DE LA REINA (Toledo). Jefe de Servicio: Dr. J. Ruiz Gómez.

### Galicia

26. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. Hermanos Pedrosa Posada. LUGO. Jefe de Servicio: Dr. A. Morales Redondo.

## CENTROS QUE COLABORARON EN EL PERIODO 1980-2011, Y CUYOS DATOS NO SE INCLUYEN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE SOLO COLABORARON DURANTE EL PERIODO DE PRUEBA

### Andalucía

43. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. Virgen del Mar. ALMERÍA. Jefe de Servicio: Dr. López Muñoz.
72. Servicio de Pediatría del Hospital General Santa María del Puerto. PUERTO DE SANTA MARÍA (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. MÉRIDA (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. CÁDIZ. 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 2012

### Andalucía

156. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Nuestra Señora de Valme. SEVILLA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Millán Jiménez. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dra. V. Caballero.
157. Servicio de Pediatría del Hospital San Agustín. LINARES (Jaén). Jefe de Servicio: Dr. J.A. Cózar Olmo.

### CANTABRIA

28. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. SANTANDER (Cantabria). Jefe de Servicio: Dr. L. Álvarez Granda.