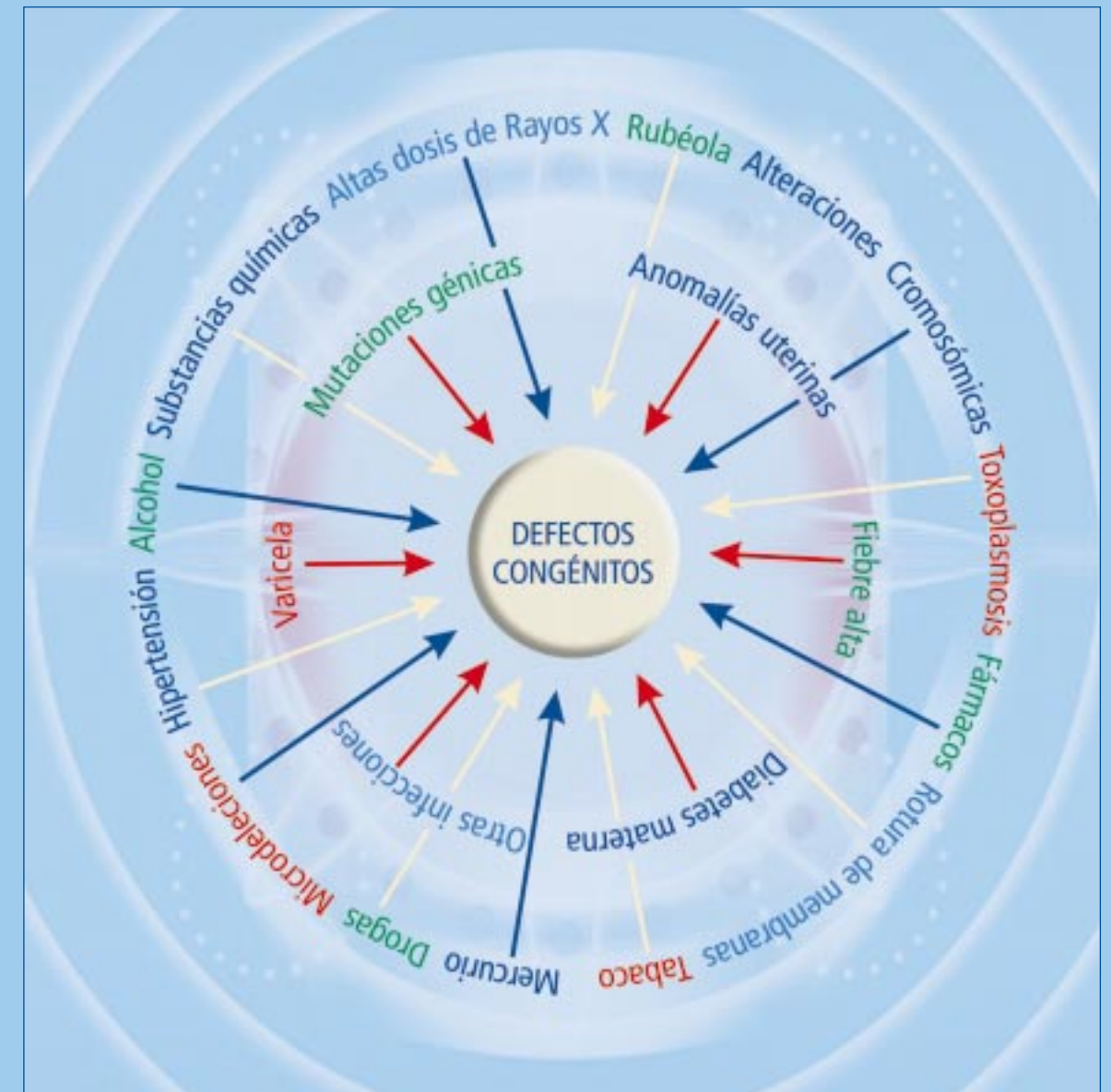


BOLETÍN DEL ECEMC:

Revista de Dismorfología y Epidemiología

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología



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

Imprime:
Team Pharma
C/ Arroyo del Santo 28
28042, Madrid
Depósito Legal: M.11.254-1977

Fecha de Impresión: Octubre de 2004

Tirada: 7.000 ejemplares

© Boletín del ECEMC

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

BOLETÍN DEL ECEMC:

Revista de Dismorfología y Epidemiología

Memoria Anual del año 2004

Datos correspondientes al año 2003

Serie V, nº 3
2004

CONSEJO EDITORIAL

EDITORA

MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS.
Directora del ECEMC y del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC),
del Instituto de Salud Carlos III.
Ministerio de Sanidad y Consumo.
Profesora del Departamento de Farmacología.
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

COMITÉ EDITORIAL

MICHAEL COHEN JR. (Dismorfología). Escuela de Odontología, Facultad de Medicina de Halifax, Canadá	ROBERT J. GORLIN. (Dismorfología). Escuela de Odontología, Universidad de Minnesota. Minneapolis, EE.UU.
ALFONSO DELGADO. (Pediatria). Catedrático de Pediatría del País Vasco. Servicio de Pediatría, Hospital Civil de Basurto. Bilbao	SAGRARIO MATEU. (Ginecología). Servicio de Salud Materno-Infantil. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid
JORGE DÍAZ-FAES. (Ortopedia infantil). Servicio de Cirugía Ortopédica Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.	JOHN M. OPITZ. (Pediatria-Genética-Dismorfología). Profesor de Pediatría (Genética Médica), Genética Humana, Obstetricia-Ginecología y Anatomía Patológica. Universidad de UTAH. SALT Lake City. EE.UU. Assistant Editor, y Fundador del American Journal Medical Genetics.
JAIME L. FRÍAS. (Pediatria-Genética-Dismorfología). Profesor Emérito. University of South Florida College of Medicine. Tampa (Florida), EE.UU.	LUIS PRIETO. (Bioestadística). Profesor del Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.
ALFREDO GARCÍA-ALIX. (Neonatología). Servicio de Neonatología, Hospital La Paz. Madrid.	JOSÉ QUERO (Neonatología). Catedrático de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid. Servicio de Neonatología, Hospital La Paz. Madrid.
FERNANDO GARCÍA ALONSO. (Farmacología). Vocal Asesor. Subsecretaría. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.	

EQUIPO DE REDACCIÓN

Directora de Redacción
MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS

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

<i>Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información Telefónica</i> ELVIRA RODRÍGUEZ PINILLA CONSUELO MEJÍAS PAVÓN GRISELDA DEL V. DEQUINO PALOMA FERNÁNDEZ MARTÍN BEATRIZ RATO BARRIO	<i>Informática</i> MARIANO LLORENTE CERRO EMILIO SÁNCHEZ CERRATO
---	--

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

ÍNDICE

Editorial:

Biología del desarrollo y genética molecular de los síndromes malformativos: Luces y Sombras de un Sistema Altamente Complejo	V
--	---

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

• Aspectos diagnósticos, etiológicos y genéticos de las ictiosis congénitas al nacimiento: características de los casos registrados en el ECEMC	2
<i>M.L. Martínez-Frías y colaboradores</i>	
• Síndromes muy poco frecuentes. J. Mendioroz y colaboradores	14
— Síndrome de Townes-Bröcks	
— Síndrome de MMT	
— Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	
— Síndrome de Coffin-Siris	
— Síndrome de Fusión espleno-gonadal	
— Síndrome de Silver-Russell	
• Deleción 14q proximal. Presentación de dos casos y revisión de la literatura	18
<i>F. López-Grondona, L. Rodríguez, E. Mansilla, M.L. Martínez-Fernández, M.L. Martínez-Frías</i>	
• Aspectos Clínico-Epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC	25
<i>E. Bermejo, J. Mendioroz, L. Cuevas, F. López, E. Rodríguez-Pinilla, M.L. Martínez-Frías</i>	

II.- Epidemiología y Teratología: Resultados de estudios sobre los datos del ECEMC 45

• Problemática del diagnóstico de los niños malformados cuyas madres son diabéticas	46
<i>M.L. Martínez-Frías, E. Rodríguez-Pinilla E. Bermejo y Grupo Periférico</i>	
• Intoxicación crónica por monóxido de carbono durante el embarazo: Presentación de un caso	54
<i>P. Fernández, E. Rodríguez-Pinilla, B. Rato Barrio, G.V. Dequino, C. Mejías Pavón, M.L. Martínez-Frías</i>	

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

• Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas en España, en los últimos 24 años	58
<i>E. Bermejo, L. Cuevas, J. Mendioroz, M.L. Martínez-Frías</i>	

IV.- Resultados de otras actividades del ECEMC 83

• Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) y Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE): Resultados del año 2003	84
<i>GV. Dequino, E. Rodríguez-Pinilla, B. Rato Barrio, C. Mejías Pavón, P. Fernández Martín, M.L. Martínez-Frías</i>	
• Posters presentados en la XXVII Reunión del ECEMC	91
• Atención de casos externos	100

V.- Otros aspectos 103

• Obituario	104
• Hot Spot (Investigaciones importantes). Programación epigenética postnatal por el comportamiento materno	104
• Fundación 1000 sobre defectos congénitos	106

VI.- Publicaciones del ECEMC 109

VII.- Equipo de Colaboradores del Grupo Periférico en 2004 115

VIII.- Centros hospitalarios participantes en el ECEMC 121

ORGANISMOS Y ENTIDADES QUE DURANTE EL AÑO 2004, HAN CONTRIBUIDO AL MANTENIMIENTO DEL ECEMC Y SUS ACTIVIDADES INCLUYENDO LOS DOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA

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

- Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.
- Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.
- Consejerías de Sanidad y Servicios de Salud de las siguientes Comunidades Autónomas:
 - Andalucía
 - Aragón
 - Principado de Asturias
 - Cantabria
 - Castilla-La Mancha
 - Castilla y León
 - Comunidad Valenciana
 - Extremadura
 - Galicia
 - La Rioja
 - Comunidad de Madrid
 - Comunidad de Murcia
 - Comunidad Foral de Navarra
- Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales "Por Solidaridad Otros fines de Interés Social"
- Fundación 1000 sobre Defectos Congénitos
- Universidad Complutense de Madrid
- Fondo de Investigaciones Sanitarias como parte de la red REPIER

EDITORIAL

BIOLOGÍA DEL DESARROLLO Y GENÉTICA MOLECULAR DE LOS SÍNDROMES MALFORMATIVOS: LUCES Y SOMBRAS DE UN SISTEMA ALTAMENTE COMPLEJO

Muchos de los mecanismos del desarrollo y vías moleculares que constituyen las bases fundamentales para la formación del cuerpo humano son compartidos por todos los vertebrados. Incluso algunos de esos procesos se han mantenido a través de la evolución desde los invertebrados a los vertebrados. Un ejemplo es la simetría bilateral con el eje rostro-caudal, en la que miembros de la familia de genes HOX determinan la identidad de la segmentación del eje rostro-caudal tanto en la *drosophila* como en los mamíferos. De igual forma, también se han conservado desde los invertebrados a los vertebrados incluyendo el hombre, las vías metabólicas que regulan las primeras etapas de la morfogénesis de diferentes órganos importantes. El mantenimiento de estos aspectos a lo largo de la evolución es indicativo de su importancia para el desarrollo embrionario. Por ello, las alteraciones de estos procesos son una causa, no ya de la aparición de síndromes malformativos, sino de su alta letalidad que, en la mayoría de los casos, da lugar a fallos reproductivos muy precoces que influyen en la rareza (baja frecuencia) de recién nacidos afectados.

Con el desarrollo que se está produciendo en la genética molecular, sobre todo desde el desciframiento del genoma humano, se va observando que las estructuras y los mecanismos de la herencia son mucho más complejos de lo que se creía. Así, los genes, considerados las unidades hereditarias fundamentales, han resultado tener una enorme diversidad y variabilidad en cuanto al tamaño, actividad, localización, tipos de productos... De hecho, el número de pares de bases puede variar en los genes desde unos pocos miles hasta millones, e igual el número de intrones, que pueden no existir, haber unos pocos, o ser muchísimos. Hay algunos genes que pueden tener trozos repartidos por el genoma, otros genes tienen

significados diferentes dependiendo de la zona del genoma en la que se encuentren; algunos pueden codificar distintas proteínas, o actuar regulando a otros genes, los hay que se leen en diferentes direcciones... A todo esto hay que añadir que todos esos aspectos pueden estar regulados a varios niveles por muchas proteínas...

Por otra parte, cada vez es más claro que el desarrollo morfológico durante la gestación se produce a través de un gran entramado de regulación y de control organizado en forma de redes interrelacionadas. Estas redes funcionan mediante genes que codifican factores de transcripción, y de elementos de regulación-cis que controlan esos genes. Además, cada uno de esos elementos de regulación-cis recibe múltiples impulsos (entradas, *inputs*) de otros genes. Por ello, a pesar de todos los avances de la genética molecular, y aunque en la actualidad se están haciendo grandes progresos en el desciframiento de las bases biológicas y genéticas de los síndromes malformativos, esos avances son menos vertiginosos y espectaculares en estos tipos de síndromes. De hecho, se encuentran aún en las fases iniciales debido a la extraordinaria complejidad molecular que sustenta el desarrollo embrionario. Complejidad que se va intuyendo, no sólo a partir de los trabajos de biología del desarrollo, sino de los primeros resultados obtenidos en los estudios moleculares de síndromes malformativos monogénicos. Así, entre los genes implicados en el desarrollo de la morfogénesis humana -especialmente en la organogénesis- cuyas alteraciones inducen síndromes malformativos, se han encontrado factores de transcripción del ADN, factores de crecimiento y de señales, ligandos, genes de vías de señalización y transducción, proteínas de la matriz extracelular, incluso enzimas y péptidos cuya función en las vías celulares es aún desconocida (PAX, HOX, Sonic Hedgehog, FGFR1-3, NF1, COL, TREACLE...).

En los resultados más recientes de la investigación sobre síndromes malformativos considerados monogénicos, se ha observado que, en la mayoría de las situaciones, no se puede establecer una clara correlación fenotipo-genotipo; incluso en algunos casos se ha mostrado que una simple mutación no es suficiente, como se creía, para causar el fenotipo sin que se produzca también una secuencia de alteraciones en otro gen, o genes. Además, el conocimiento del genotipo molecular de un solo locus es, con mucha frecuencia, insuficiente para la predicción del fenotipo de muchos de los síndromes malformativos que tradicionalmente se han considerado producidos por un gen autosómico dominante o recesivo. Para ilustrar estos aspectos relacionados con la complejidad del desarrollo morfológico, podemos considerar los dos siguientes ejemplos:

1. Se ha demostrado que hay una gran heterogeneidad alélica (un solo gen) que es responsable de fenotipos muy diferentes. Es decir, que el mismo gen da lugar a fenotipos desiguales que se han considerado

tradicionalmente como síndromes distintos. Por ejemplo:

- Mutaciones en el gen GLI3 son causa de tres fenotipos distintos que son: el síndrome de Greig, el síndrome de Pallister-Hall, y la polidactilia pre y postaxial no sindrómica.
- Mutaciones en el gen IRF6, producen el síndrome de van der Woude y el síndrome de pterigion poplíteo.
- Mutaciones en el gen del tipo 2 del colágeno (COL2), dan lugar al síndrome de Stickler, la acondrogénesis II, la hipocondrogénesis y la displasia de Kniest, entre otros síndromes.

2. Se ha observado una gran heterogeneidad causal de genes (loci) distintos que producen un mismo fenotipo, que se había considerado como un único síndrome producido por un único gen. Un ejemplo de esta situación lo constituye el síndrome de Bardet-Biedl, del que se han identificado 8 genes diferentes localizados en cromosomas distintos y que producen (en algunos casos interactuando) este síndrome autosómico recesivo, que está bien definido y que muestra poca variabilidad fenotípica entre los afectados.

El sistema inicial de la investigación molecular y de la biología del desarrollo se enfocó hacia el estudio de un solo gen (o muy pocos) cada vez; pero en el estado actual de conocimientos, ese sistema se ha mostrado insuficiente para identificar las bases moleculares de los síndromes malformativos. El descubrimiento de que la expresión de un solo gen puede necesitar el efecto conjunto de otro gen, o de sus productos, del efecto de genes modificadores y de otros procesos en la compleja interrelación del entramado de redes que ello implica, pone de manifiesto la necesidad de transformar la estructura de esta investigación. En el futuro (ya se está empezando), la investigación molecular de las alteraciones de la organogénesis, se tiene que abordar mediante el estudio de mutaciones en múltiples genes. Es decir, tratando de dilucidar las redes del desarrollo genético, identificando los modificadores de la expresión de los genes y otros factores capaces de alterar el proceso que regula el desarrollo embrionario, incluyendo el papel que juegan los ligandos-receptores, las señales inter e intra-celulares, las vías de las proteínas de degradación y de apoptosis, de las chaperonas, aparte de otros muchos mediadores potenciales.

Cada vez es más claro que genes y productos de genes, interactúan en forma de una red, y no en vías lineales, con un rango de interacción que puede ser muy amplio, constituyendo un claro ejemplo de lo que se denominan "sistemas complejos". Esto es, sistemas constituidos por un conjunto de elementos que se relacionan e interactúan entre sí y con factores externos al mismo (por ejemplo, ambientales), con el fin de alcanzar un objetivo concreto que no es la simple suma de los elementos inte-

grantes. Muchos de estos sistemas complejos pueden estructurarse a través de redes cuyos nodos están interconectados siguiendo diferentes reglas. De la interacción de las distintas unidades (elementos individuales, nodos...) del sistema, se origina un comportamiento emergente que no corresponde a las unidades y del que es muy difícil (si no imposible) predecir lo que ocurrirá más allá de cierto horizonte.

A pesar del largo camino que queda por recorrer, podemos considerar que los resultados de la investigación molecular, sobre todo en los últimos años, han supuesto una revolución en el conocimiento de las bases moleculares del desarrollo embrionario. No obstante, tras esa puerta abierta nos hemos encontrado ante un panorama complejísimo que aún debe ser descifrado. Incluso con este breve resumen relativo a esos conocimientos, es posible apreciar que en los resultados obtenidos en el área de las alteraciones del desarrollo embrionario aún hay más sombras que luces, y que será necesario desarrollar nuevas formas de análisis múltiples para poder comprender algunas de esas alteraciones. Sin embargo, se vislumbra también un espectacular e interesantísimo futuro.

Mientras tanto, se debe ser muy cauto para no levantar falsas expectativas en los padres (y familiares) de niños afectados de síndromes con malformaciones. La terapia génica en estos casos, es aún una lejana posibilidad, que debe pasar primero por el conocimiento de los procesos moleculares de todo ese complejo entramado de interrelaciones que constituye la base del desarrollo morfológico.

M.L. Martínez-Frías

*Directora del ECEMC y del CIAC
Instituto de Salud Carlos III
Profa. Facultad de Medicina, UCM*

Madrid, Julio de 2004

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

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS, ETIOLÓGICOS Y GENÉTICOS DE LAS ICTIOSIS CONGÉNITAS AL NACIMIENTO: CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS REGISTRADOS EN EL ECEMC

M. L. Martínez-Frías^{1,2}, E. Bermejo², F. López-Grondona², E. Rodríguez-Pinilla², J. Mendioroz², L. Cuevas², J.M. Barcia³, M.J. Oliván del Cacho⁴, M.J. Espinosa⁵, F. Gómez⁶, P. Aparicio⁷, V. Félix⁸, A. García⁹, M.J. García¹⁰, M.S. Vázquez¹¹, F. Centeno¹², M.M. García¹³, J.J. Marco¹⁴, E. Galán¹⁵, H. Gómez¹⁶, M. Blanco¹⁷, J.A. López Soler¹⁸, L. Paísán¹⁹.

¹ ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid. ² ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ³ Sº de Pediatría, Hospital Infanta Margarita. Cabra. ⁴ Sº de Pediatría, Hospital General San Jorge. Huesca. ⁵ Sº de Pediatría, Hospital Valle del Nalón. Riaño. ⁶ Sº de Pediatría, Hospital Virgen del Toro. Mahón. ⁷ Sº de Pediatría, Hospital General Yagüe. Burgos. ⁸ Sº de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ⁹ Sº de Pediatría, Hospital General. Guadalajara. ¹⁰ Sº de Pediatría, Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. ¹¹ Sº de Pediatría, Hospital General Albacete. ¹² Sº de Pediatría, Hospital Río Hortega. Valladolid. ¹³ Sº de Pediatría, Hospital Comarcal. Figueras (Girona). ¹⁴ Sº de Pediatría, Hospital Arnau de Vilanova. Lleida. ¹⁵ Sº de Pediatría, Hospital Materno-Infantil-Hospital Regional Universitario. Badajoz. ¹⁶ Sº de Pediatría, Hospital Comarcal. Llerena (Badajoz). ¹⁷ Sº de Pediatría, Hospital Xeral. Vigo (Pontevedra). ¹⁸ Sº de Pediatría, Hospital Rafael Méndez. Lorca (Murcia). ¹⁹ Sº de Pediatría, Hospital de Donostia. San Sebastián.

Summary

Title: Diagnostic, etiologic, and genetic aspects of congenital ichthyoses at birth: Characteristics of the ECEMC cases

The Ichthyoses constitutes a large family of genetic skin diseases characterized by dry skin and variable degrees of blisters and scales. There are at least twenty varieties of ichthyosis, with a wide range of severity and associated symptoms, and genetic heterogeneity (autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked inheritance). The clinical symptoms, which are non-specific, may not be apparent.

We have attempted to provide a classification of the ichthyoses and some guidance for the diagnosis and management of these conditions. The present classification is based in the type of alteration of the skin layer, the molecular findings, the biochemical characteristics, and the family history. There are three main categories, which include different subgroups of ichthyoses:

1) Those that are caused by an altered process of keratinocytic differentiation (altered intermediate filaments/keratins). This category includes the following subgroups: a) Harlequin fetus; b) bullous erythroderma ichthyosiformis congenital; c) Ichthyosis bullosa of Siemens; d) Ichthyosis hystrix of Curth-Macklin; and e) Ichthyosis vulgaris.

2) Those that are caused by a deficient formation of the cornified envelope (transglutaminase 1 enzyme deficiency). In this category we include two main subgroups: a) Lamellar ichthyosis AR, which includes i) ichthyosis lamellar (IL1, IL2, IL3, IL4, and IL5), and ii) ichthyosiform erythroderma congenital nonbullous, and b) Nonlamellar ichthyosis and nonerythrodermic congenital ichthyosis AR.

3) Those caused by an abnormal steroid sulfatase (X-linked Ichthyosis).

In spite of having only data at birth and the lack of molecular analysis, we attempted to classify the ECEMC cases according to this classification using available clinical data. We also calculated the frequency of this disease identified at birth, and provide some guidance for the clinical diagnosis, the management of the affected newborn, and the information that should be offered to the parents.

Key words: Ichthyosis, collodion baby, harlequin fetus, frequency, etiology

Introducción

Con el término de "ictiosis congénita" se hace referencia a una serie de trastornos congénitos de la queratinización que muestran una gran variabilidad en su expresión clínica. En general se caracterizan por una piel seca, con o sin escamas, y con o sin ampollas. Estas alteraciones de la piel se pueden presentar como único defecto del recién na-

cido (alteración aislada), o asociadas a otros problemas cutáneos y no cutáneos, habiéndose descrito en más de 200 síndromes. La variabilidad se observa también en cuanto a la etiología, y se han descrito distintas formas con modelos de herencia autosómica recesiva, autosómica dominante y ligadas al cromosoma X.

La formación del estrato córneo, la capa más superficial de la epidermis humana (cuyas alteraciones dan lugar a las

ictiosis), es muy compleja, lo que sin duda influye en la gran heterogeneidad que tiene la ictiosis. Dentro de los queratinocitos, las células más numerosas de la epidermis, ocurren varios procesos importantes como: 1) la **cornificación**, que se produce al interactuar la proteína llamada *filagrina* con las *queratinas* (proteínas estructurales de los queratinocitos) para formar los *filamentos intermedios* del citoesqueleto celular mientras el queratinocito migra de la membrana basal a la capa córnea. 2) La **formación de la envoltura** celular córnea por dentro de la membrana celular, que está regulada en parte por las transglutaminasas, necesarias en general para que se formen los componentes más insolubles de la epidermis de los mamíferos. 3) La **formación de una envoltura lipídica** en el espacio extracelular necesaria para que la epidermis cumpla con su función de barrera protectora. 4) La **desescamación normal (fisiológica)**, que depende de la cohesión de las células ya totalmente cornificadas, de los lípidos, considerados como materiales cementantes, y de las modificaciones de la membrana celular.

De todos estos procesos, los más conocidos, estudiados y relacionados con las ictiosis son las alteraciones de la cornificación y las alteraciones de la envoltura córnea. Con los estudios de genética molecular se están identificando distintos genes localizados en diferentes cromosomas relacionados con ciertos tipos de ictiosis. También se ha identificado el llamado "complejo de diferenciación epidérmica (CDE)" en la región cromosómica 1q21 [Mischke y cols., 1996], que contiene 3 familias de genes que están estructural, funcional y evolutivamente relacionadas. Los genes que contiene el CDE juegan un papel muy importante en la diferenciación terminal de la epidermis humana [Marenholz y cols., 1996; 2001]. La primera familia del CDE consta, al menos, de 13 genes que codifican proteínas estructurales de la epidermis, incluyendo la involucrina, la loricrina, y tres clases de pequeñas proteínas ricas en prolina. La segunda familia incluye la profilagrina y la trichialina (precursores de la filagrina y la hialina), que participan en la formación de los filamentos intermedios asociados a las queratinas que son sintetizadas en la lámina granular de la epidermis. Ambos tipos de proteínas se unen en los queratinocitos durante la cornificación. La tercera familia de genes del CDE consiste en al menos 10 genes de proteínas fijadoras de calcio *S100* (*S100 calcium-binding proteins*).

Con los estudios moleculares se está obteniendo una información que, en cierta forma, permite comprender la gran heterogeneidad que muestran las ictiosis congénitas, así como la fisiopatología de la epidermis humana. Pero, en ausencia de la posibilidad de efectuar estudios moleculares en todos los recién nacidos con ictiosis, la heterogeneidad clínico-etiológica no sólo dificulta el diagnóstico sino que ha

impedido establecer una clasificación general y útil. Esto ha dado lugar a la existencia de toda una serie de clasificaciones y terminologías que complican más aún el problema. Sin embargo, es necesario disponer de una sistemática de forma que se pueda realizar una aproximación diagnóstica y evolutiva, así como estimar el riesgo de repetición familiar.

Para este trabajo, hemos tratado de establecer un ordenamiento (más que clasificación) de los diferentes tipos utilizando tanto las alteraciones de las capas superficiales de la piel, como los conocimientos bioquímicos, de genética molecular, y la historia familiar. No hemos considerado las ictiosis que se presentan en síndromes y cuadros malformativos.

"Clasificación" u ordenamiento

En la Tabla 1, mostramos la clasificación que hemos estructurado, que no pretende ser ni la mejor, ni la única, pero que nos parece más clara y práctica para el clínico.

1. **Anomalías de la Cornificación.** Se producen por la **alteración estructural de las tonofibrillas**, que constituyen el esqueleto proteico de los queratinocitos. Se han descrito cinco tipos de ictiosis congénitas producidas por alteraciones de la queratinización:

a. **Feto arlequín:** Los recién nacidos con este tipo de ictiosis usualmente presentan bajo peso para la edad gestacional, y suelen morir dentro de la primera semana de vida. La piel aparece formada por grandes placas, que le dan el aspecto de una armadura, separadas por profundas grietas rojas que fragmentan la superficie dándole el aspecto del traje de un arlequín (Figura 1: a-1, a-2, a-3 y a-4). Pueden presentar ectropion y eclabion severos, los miembros permanecen rígidos y flexionados, y los dedos pueden ser hipoplásicos porque la alteración y rigidez de la piel no les permitió crecer. Desde 1963 [Nix y cols.], se considera que esta alteración autosómica recesiva es una forma diferente de la ictiosis lamelar (exfoliativa) congénita. El aspecto clínico del feto arlequín es parecido a la ictiosis lamelar en su forma de bebé colodión, aunque el pronóstico del feto arlequín es más grave. Stewart y cols. [2001], publicaron un caso de feto arlequín que tenía una delección de novo en el brazo largo del cromosoma 18 (18q21.3), y propuso que el gen de esta ictiosis podría estar en la región delecionada. Basándose en los estudios bioquímicos y ultraestructurales, se considera que el defecto se produce por una alteración estructural de las tonofibrillas. Se ha sugerido la existencia de heterogeneidad genética y una división en tres tipos [Dale y cols., 1990; Akiyama y cols., 1998]. En los

tipos 1 y 2 la profilagrina se expresa pero no progresa a filagrina, mientras que en el tipo 3 no hay profilagrina. Estos tipos son clínicamente indistinguibles.

- b. **Eritrodermia ictiosiforme bullosa (EIB), (también llamada hiperqueratosis epidérmica generalizada):** Esta entidad, que tiene herencia autosómica dominante, es diferente de la forma no bullosa con herencia recesiva. Goldsmith [1976] usó el término hiperqueratosis epidermolítica para esta condición que se llama EIB cuando es generalizada, e **ictiosis histrix (IH)**, cuando es localizada, aunque no se puede descartar que sean entidades diferentes. El 94% de los pacientes con EIB presentan lesiones de la piel antes del primer año de vida. Al nacimiento pueden presentar un color rojo generalizado con ampollas. La EIB tiene una importante mortalidad perinatal y alta morbilidad debido a que las erosiones epidérmicas facilitan las infecciones. La hiperqueratosis, que es el mayor problema durante toda la vida, aparece más tarde. La variación en la altura de las escamas de la piel produce una apariencia de crestas por lo que se ha usado el término "hombre puerco-espín"; aunque se han descrito hasta seis fenotipos clínicos distintos. Se considera que la EIB puede ser producida por mutaciones en el gen que codifica las queratinas: K1 y K10. El queratoderma palmo-plantar es más prominente en los pa-

cientes con EIB que tienen mutaciones en el gen de la K1, que en los pacientes cuyas mutaciones afectan a la K10 [DiGiovanna y Bale, 1994]. Este tipo de ictiosis se ha relacionado con dos loci diferentes, uno en el cromosoma 17q21-22, y otro en el cromosoma 12q13 que contiene genes que codifican las queratinas tipo 2 [Bonifas y cols., 1992], lo que indica heterogeneidad genética.

- c. **Ictiosis bullosa de Siemens:** Se considera que es una entidad diferente de la eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa, aunque el modelo de herencia es también autosómico dominante con alta penetrancia y sus rasgos clínicos son también muy similares [Schnyder, 1970]. Al nacimiento los afectados presentan eritema generalizado y en las semanas posteriores desarrollan una gran hiperqueratosis de color gris oscuro, afectando especialmente a los miembros superiores e inferiores, en particular a las zonas de flexión, en las que la hiperqueratosis tiene apariencia de liquen [Traupe y cols., 1986]. En general, la ictiosis congénita de Siemens tiene buena evolución y mejora con la edad, quedando limitada a las áreas de flexión. Sin embargo, como en el resto de los tipos de ictiosis, la variabilidad clínica es muy amplia. Siemens [1937], que fue quien diferenció esta entidad, destacó que la piel de los individuos afectados era, por lo general, frágil y con

TABLA 1

CLASIFICACIÓN DE LAS ICTIOSIS CONGÉNITAS EN RELACIÓN CON LOS TIPOS DE PROCESOS ALTERADOS

1. Anomalías de la Cornificación: Alteración de las tonofibrillas (queratinas)

- a) Feto Arlequín (Autosómico Recesivo-AR)
- b) Eritrodermia ictiosiforme congénita Bullosa (hiperqueratosis epidérmica generalizada):
Locus: 17q21-22; 12q13 (Autosómico dominante-AD)
- c) Ictiosis tipo bullosa de Siemens (locus 12q11-q13) (AD)
- d) Ictiosis histrix de Curth-Macklin (locus 12q13) (AD)
- e) Ictiosis vulgaris. Locus 1q21. AD.

2. Formación envoltura córnea: Alteración de la Transglutaminasa 1 (TGM1)

A. Ictiosis lamelar congénita autosómica recesiva (Bebé colodión)

a) Ictiosis lamelar

1. IL1: Locus 14q11.2

2. IL2: Locus 2q34

3. IL3: Locus 19p12-q12

4. IL4 (NCIE2): Locus 3p21

5. IL5: Locus 17p13.2-13.1



Estas tres son formas NO eritrodérmicas



Con eritrodermia



Sin eritrodermia ni queratoderma palmoplantar

b) Eritrodermia ictiosiforme Congénita No Bullosa AR: Locus: 17p13.1; 14q11.2, y otras AD

B. Ictiosis congénita no lamelar y no eritrodérmica AR. Ligamiento en 19p13.2-p13.1

3. Alteración de la Sulfatasa esteroidea: Ictiosis Ligada al X

tendencia a perder las escamas externas de la piel dejando áreas "desnudas" como si estuvieran sufriendo una muda de la piel (que llamó "Mauserung"). Estos pacientes nunca presentan eritrodermia.

Por estudios moleculares [Kremer y cols., 1994; Steijlen y cols., 1990] de las personas afectadas, se obtuvo ligamiento en la región del cromosoma 12q11-q13, en donde se localiza el gen de la queratina 2 (K2), y se excluyó ligamiento para el de la queratina 1 (K1) que se localiza en el cromosoma 17 en pacientes con eritrodermia ictiosiforme bullosa. Estos resultados, que confirman que ésta es una entidad diferente de la EIB, permiten un diagnóstico diferencial a nivel del ADN.

- d. **Ictiosis histrix de Curth-Macklin:** Esta forma de ictiosis que presenta placas hiperqueratósicas localizadas, sobre todo en las articulaciones, fue identificada por primera vez en 1954 por Curth y Macklin, y fue estudiada posteriormente por otros autores [Ollendorff-Cruth y cols., 1972; Anton-Lamprech y cols., 1978], que mediante microscopía electrónica identificaron alteraciones de las tonofibrillas. En 1993, Bonifas y cols., mediante análisis de ligamiento excluyeron su relación con el grupo de genes de la queratina localizados en el cromosoma 12q y en el cromosoma 17q, y concluyeron que la estructura de los filamentos intermedios de queratina podría ser modificada por alteración de otros genes. No obstante, Sprecher y cols. [2001], estudiando 3 generaciones de una familia con este tipo de ictiosis, mediante análisis de ligamiento, también descartaron las regiones 1q, 17q, y 18q, pero encontraron ligamiento con el grupo de queratinas tipo II localizado en el cromosoma 12q. El siguiente análisis de mutaciones reveló una mutación en el gen de la queratina 2, el KRT1, que es uno de los 8 tipos identificados dentro del grupo (cluster) de la queratina 2 que se localiza en el cromosoma 12q13. Por tanto, este tipo de ictiosis podría estar localizada en el cromosoma 12q13, en relación con la queratina 2, pero no se puede excluir que tenga heterogeneidad genética.

- e. **Ictiosis vulgaris:** Ésta es la forma más frecuente de ictiosis. Se hereda con un patrón autosómico dominante y se considera clínicamente distinguible de la variedad ligada al cromosoma X. Histológicamente la piel de la ictiosis vulgaris es atrófica, mientras que la de la ligada al cromosoma X es hipertrófica. La afectación de la piel aparece después del tercer mes de vida y afecta a pocas áreas del cuerpo. Las lesiones raramente se observan en las axilas y fosas antecubital y poplíteas, mientras que las palmas de las manos y las plantas de los pies las muestran frecuentemente. Aunque la afectación es generalmente leve, puede variar muchí-

simo con el clima y la humedad, y muchos pacientes presentan asma, eczema y fiebre alta. Se han encontrado casos con elevación de la arilsulfatasa pero no de la sulfatasa esteroidea [Meyer y cols., 1982]. Sin embargo, también se ha observado que la profilagrina y la filagrina estaban reducidas o ausentes en 5 pacientes de dos familias [Sybert y cols., 1985]. Zhong y cols. [2003] no identificaron mutaciones en el gen de la filagrina, pero el análisis de ligamiento identificó un locus en el cromosoma 1q22, dentro del CDE.

2. **Anomalías de la envoltura córnea.** Estas ictiosis son causadas por alteraciones del gen de la transglutaminasa queratinocítica. Tradicionalmente se denominaron con el término genérico de **Ictiosis congénitas autosómicas recesivas** (*Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis-ARCI*). Se presentan generalmente al nacimiento en la forma que se conoce como "bebé colodión", por presentar la piel tersa, transparente y brillante como si el bebé estuviera envuelto con una lámina de colodión. Este tipo de ictiosis puede progresar dando espectros evolutivos muy diferentes. De hecho, tras distintos estudios moleculares y bioquímicos, hoy podemos establecer los siguientes grupos y subgrupos (Tabla 1):

A. Ictiosis lamelares congénitas (Bebé colodión) autosómicas recesivas. Constituyen un grupo de ictiosis que son clínica y genéticamente heterogéneas, entre las que se pueden distinguir dos tipos: a) ictiosis lamelar, y b) eritrodermia ictiosiforme no bullosa. Clásicamente los pacientes con ictiosis lamelar presentan aspecto de bebé colodión, aunque a los pocos días o semanas cambian a una piel con descamación. Clínicamente la diferenciación entre estos tipos es muy difícil la mayoría de las veces.

- a. **Ictiosis lamelar.** Desde el punto de vista de las alteraciones génicas, se han identificado hasta 5 tipos distintos de Ictiosis lamelar. No se ha podido establecer una correlación genotipo-fenotipo, ni tampoco diferencias clínicas entre los tipos de ictiosis relacionados con la mutación *Transglutaminasa 1* (TGM1) y los otros tipos que no tienen esta mutación. De hecho, en pacientes con eritrodermia congénita no bullosa [Laiho y cols., 1997] se han observado también mutaciones en la TGM1.

1. **Ictiosis lamelar 1 (IL1):** Se caracteriza por placas oscuras que forman como una armadura. A veces, los niños al nacer tienen aspecto similar al bebé arlequín, pero la evolución es muy diferente. No tienen eritrodermia, pero pueden presentar hiperqueratosis palmar y plantar y una significativa tirantez de la piel de la cara que puede asociarse con ectropion (que si no se trata,

puede dar lugar a ceguera) y eclabion. Estos niños presentan alopecia, hipohidrosis y otras alteraciones que pueden producir la muerte durante el primer mes de vida debido a sepsis, pérdida de electrolitos y proteínas, entre otras complicaciones. Sin embargo, en otros casos los problemas de la piel se curan completamente. En más del 50% de los afectados la ictiosis está producida por mutaciones en el gen que codifica la enzima TGM1, que se ha localizado y secuenciado en el cromosoma 14q11.2 [Polakowska y cols., 1991; Kim y cols., 1992; Yamanishi y cols., 1992; Parmentier y cols., 1996]. La secuenciación del gen de la TGM1 ha revelado, al menos, 7 mutaciones sin sentido diferentes y una mutación "splice". Estas mutaciones en el gen de la TGM1 son la causa de la ictiosis lamelar que se considera como ictiosis lamelar 1 (IL1), aunque hay casos clínicamente iguales que no presentan la mutación.

2. **Ictiosis lamelar 2 (IL2):** Es también una ictiosis autosómica recesiva no eritrodérmica que presenta un espectro clínico similar y tan amplio como la IL1, pero en la que el locus del gen se encuentra en el cromosoma 2q34. Se ha relacionado con mutaciones del gen de la proteína ABCA12 (*ATP-binding cassette A12*), que pertenece a una superfamilia de proteínas de membrana que transportan una variedad de sustancias a través de las membranas extra e intracelulares [Lefebvre y cols., 2003]. Estos autores han identificado 5 mutaciones sin sentido en el gen ABCA12, y consideran que esta proteína podría actuar en el transporte de lípidos en los queratinocitos.
3. **Ictiosis lamelar 3 (IL3):** Es una forma clínicamente igual a la IL1, también no eritrodérmica. Fischer y cols. [2000], identificaron el gen responsable de este tipo en el cromosoma 19p12-q12.
4. **Ictiosis lamelar 4 (IL4):** Es una ictiosis lamelar eritrodérmica, cuyo locus se localizó en la región cromosómica 3p21 [Fischer y cols., 2000]
5. **Ictiosis lamelar 5 (IL5):** Krebsova y cols. [2001], estudiando una familia turca y otra familia alemana con ictiosis autosómica recesiva, en la que no existía ni eritrodermia destacable ni queratodermia palmoplantar, obtuvieron ligamiento en la región cromosómica 17p13.2-p13.1. La familia alemana mostraba una forma de ictiosis leve con escamas adherentes marrón claro que no cambiaron con la edad. Uno de sus miembros nació con la membrana del bebé colodión, pero

la perdió posteriormente y quedó con escamas secas y un leve eritema. Sin embargo, el mismo tipo de ictiosis presente en una familia árabe, no mostró ligamiento ni en 17p ni en ninguno de los loci previamente descritos, lo que indica de nuevo heterogeneidad genética.

- b) **Eritrodermia ictiosiforme congénita no bullosa:** Se han descrito casos con modelos de herencia autosómica recesiva y autosómica dominante.

1. **Autosómica recesiva:** Se caracteriza por una eritrodermia importante y escamas blancas, finas, superficiales y semi-adherentes. Hasta el 90% de los recién nacidos afectados también presentan el aspecto clínico de bebé colodión. Los pacientes suelen tener queratodermia palmo-plantar, frecuentemente con fisuras dolorosas y contracturas de los dedos. En la mitad de los casos hay hipoplasia o distrofia de uñas con hiperqueratosis subungueal. Este tipo también presenta ectropion, eclabion, afectación del cuero cabelludo, y pérdida de cejas y pestañas, con una frecuencia incluso superior a la que se observa en la IL1. Los recién nacidos pueden tener retraso del crecimiento, oligofrenia, parálisis espástica, hipoplasia genital, hipotriquia, y acortamiento de la esperanza de vida [Heimendinger y Schnyder, 1962, Arce y Berchmans, 1969]. Desde el punto de vista molecular, se han encontrado mutaciones en la TGM1, igual que en la ictiosis laminar autosómica recesiva [Laiho y cols., 1997; Akiyama y cols., 2001]. Sin embargo, también se ha propuesto que mutaciones en otros genes como el gen de la 12R-lipooxigenasa (ALOX12B), y de la lipooxigenasa-3 (ALOXE3), podrían participar en este tipo de ictiosis [Jobard y cols., 2002].

2. **Autosómica dominante:** El aspecto clínico muestra también un espectro de manifestación variable y muy similar a las otras ictiosis lamelares autosómicas recesivas, sin embargo tienen prurito. Incluso pueden nacer con el aspecto típico de bebé colodión, pero la expectativa de vida no es tan corta como en la forma recesiva. Aunque las familias descritas muestran un patrón de herencia autosómico dominante, al menos dos personas que eran portadores obligatorios, no expresaron la ictiosis [Traupe y cols., 1984; Rossmann-Ringdahl y cols., 1986; Toribio y cols., 1986; Larregue y cols., 1986]. Por análisis de cromatografía se observó que el patrón de lípidos de las escamas era diferente del observado en la ictiosis lamelar autosómica recesiva [Melnik y cols., 1989].

B. Ictiosis congénita no lamelar no eritrodérmica autosómica recesiva

En el año 2000 Virolaine y cols., publicaron una familia en la que todos los miembros afectados presentaban un tipo de ictiosis no lamelar y no eritrodérmica cuyo fenotipo no se parecía ni a la ictiosis lamelar clásica ni a la eritrodermia congénita ictiosiforme.

Las escamas de los pacientes descritos por Virolaine y cols. [2000], eran blancas y finas, y no presentaban ni eritema ni ectropion. Estas escamas eran más prominentes en las rodillas, codos y orejas. Las palmas de las manos y plantas de los pies tenían excesivas líneas. Sin embargo, al nacimiento, algunos casos tenían el aspecto clínico típico de bebé colodión.

El estudio génico reveló ligamiento en el cromosoma 19, en la región 19p13.2-p13.1. Los pacientes compartían dos conjuntos de haplotipos sugiriendo que el modelo de herencia era autosómico recesivo [Virolaine y cols., 2000].

3. Ictiosis recesiva ligada al cromosoma X: Hay descritos dos tipos:

a) **Con deficiencia de las enzimas sulfatasa esteroidea y arilsulfatasa.** Este tipo de ictiosis es uno de los más estudiados desde que se observó una correlación entre la deficiencia placentaria de sulfatasa esteroidea/arilsulfatasa y el nacimiento de varones afectados con ictiosis [Koppe y cols., 1978]. Esta observación fue documentada posteriormente cuando se determinó que todos los pacientes con ictiosis ligada al cromosoma X tenían esta deficiencia enzimática, mientras que pacientes que tenían la forma de ictiosis autosómica dominante tenían una actividad normal de la sulfatasa esteroidea/arilsulfatasa [Shapiro y cols., 1978]. Los varones afectados muestran escamas generalizadas que aparecen muy pronto después del nacimiento. Puede presentarse asociada una opacidad corneal que no suele afectar a la visión. El gen se ha localizado en el Xp22-pter.

b) **Sin deficiencia de la enzima sulfatasa esteroidea.** En 1995, Robledo y cols., describieron una familia con ictiosis que mostraba una historia familiar totalmente compatible con la herencia recesiva ligada al cromosoma X. Sin embargo, los niveles de la sulfatasa esteroidea eran normales y tras estudios moleculares se constató que no tenía mutaciones en el gen de la sulfatasa esteroidea cuyo locus está en Xp22.3. Esos autores concluyen que debe haber una forma de ictiosis recesiva ligada al cromosoma X producida por mecanismos diferentes a los

de la deficiencia placentaria de la sulfatasa esteroidea.

Casos del ECEMC: Dificultades diagnósticas, frecuencia y características

1. Dificultades diagnósticas

Son varios los aspectos que hemos de considerar al comentar los casos del ECEMC con ictiosis congénita. Primero, que según la metodología del ECEMC, se consideran como casos todos los recién nacidos en los hospitales participantes que presenten algún defecto mayor y/o menor, identificable con los métodos habituales de exploración de los neonatos, durante los tres primeros días de vida. Esto implica que aquellas alteraciones del desarrollo embrionario y fetal que tenga su manifestación clínica más allá de los tres primeros días de vida, no se van a incluir en el estudio. Por consiguiente, algunos de los tipos de ictiosis de aparición posterior al periodo neonatal, no se incluyen en este trabajo, que recoge sólo los tipos que se manifiestan durante los primeros tres días de vida. Esta limitación en el tiempo del diagnóstico va a dificultar también la posibilidad de identificar los diferentes tipos ya que, como se ha indicado en los párrafos anteriores, muchos de ellos presentan la misma clínica al nacer y sólo se diferencian en la evolución. Segundo, que al no disponer de los estudios moleculares necesarios para identificar los tipos de mutaciones génicas que hoy se conocen, ni otros tipos de estudios complementarios, la dificultad para poder encuadrar los casos es aún mayor. A pesar de ello, hemos establecido los grupos que se indican en la Tabla 2, algunas de cuyas manifestaciones clínicas se presentan en las Figuras 1 y 2.

En la Figura 1, los casos a-1, a-2, a-3 y a-4, corresponden a un mismo niño con el diagnóstico de feto arlequín, igual que el caso b. Podemos apreciar la piel seca, separada por grietas rojas y grandes, la contracción de los miembros, el ectropion y el eclabion característicos de este tipo de ictiosis. Estos dos casos tienen un peso (media 1.845 gr) una talla (media 45 cm), y un perímetro cefálico (media 28 cm) que son significativamente menores que los de los recién nacidos sin defectos congénitos, que es lo observado en los casos descritos. Un dato interesante es que los padres eran muy jóvenes, 16 y 17 años las madres y 17 y 18 los padres.

En esta misma Figura 1, podemos apreciar que el caso indicado como c-1 y c-2 es un niño muy parecido al arlequín, pero que muestra una piel brillante parecida a la del bebé colodión, lo que dificultaba el diagnóstico. Este pudo hacerse, ya que tenía un hermano anterior (caso d), que pre-

sentaba todas las características clásicas del bebé colodión con una expresión menos grave, por lo que pudimos considerar que ambos hermanos presentaban diferentes grados de severidad de un bebé colodión típico de la ictiosis lamelar autosómica recesiva. Otros casos también con diagnóstico clínico de bebé colodión, en distintos grados, son los tres niños señalados como, e, f-1, f-2, f-3, y el g, de la Figura 1.

Aunque la identificación clínica del resto de tipos de ictiosis es más difícil al nacimiento, el caso de la Figura 2, señalado como h-1, h-2, y h-3, presenta un tipo de descamación en el que las escamas son finas, blancas, superficiales y semi-adherentes, junto con eritrodermia. Estas características nos inclinan a considerarlo como un caso de eritrodermia ictiosiforme congénita no bullosa. Por otra parte, el caso indicado como i-1, i-2 e i-3 de la misma Figura 2,

aunque se describió como eritrodermia ictiosiforme ampollosa, nos parece que lo que muestra en los dedos de las manos y pies, son fisuras de la piel y no ampollas. Además, aunque no se describe, parece que las uñas son distróficas y la evolución (i-3) muestra escamas marrones, junto con las fisuras en las zonas de flexión (i-3). Por todo esto, creemos que este niño puede presentar una de las formas de eritrodermia ictiosiforme congénita no bullosa. Por último, el caso indicado como j-1, j-2 y j-3 (Figura 2), venía descrito como "ictiosis congénita ampollar", y, aunque en las fotos no se observan las ampollas, lo hemos dejado con ese diagnóstico de eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa, al no disponer de más información.

2. Frecuencia y características

De los 35 casos en los que se diagnosticó ictiosis al nacer, 34 fueron recién nacidos vivos (RNV) lo que da una frecuencia de 1 caso por cada 60.312 RNV. Como se puede observar en la Tabla 2, el grupo más numeroso corresponde al "bebé colodión" que hemos separado en los casos en los que había evidencias familiares para considerarlos dentro de los tipos AR, y en los que no teníamos esas evidencias. Por tanto, la ictiosis lamelar (incluyendo los dos tipos), tiene una frecuencia de 1/107.927 RNV. Estas dos cifras de frecuencia, deben ser consideradas como estimaciones mínimas, por varios motivos. En primer lugar, porque representan sólo la frecuencia de los casos diagnosticados al nacimiento (tres días de vida), y porque se han excluido las ictiosis que forman parte de distintos síndromes. En segundo lugar, porque las formas menos graves han podido pasar desapercibidas y haberse diagnosticado después del periodo neonatal. Por último, porque es muy posible que muchos de los 10 casos incluidos en el grupo en el que el tipo de ictiosis no está especificado, pueden tener cualquiera de los tipos de ictiosis lamelar (bebé colodión).

TABLA 2

GRUPOS DE NIÑOS CON ICTIOSIS ESTUDIADOS, POBLACIÓN TOTAL DE NIÑOS MALFORMADOS Y POBLACIÓN DE RECIÉN NACIDOS ANALIZADA

GRUPOS	TIPO DE ICTIOSIS EN NIÑOS RECIÉN NACIDOS	NÚMERO DE CASOS
1	Feto arlequín	2
2	Eritrodermia ictiosiforme congénita NO bullosa	1
3	Ictiosis lamelar (bebé colodión) AR	8
4	Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia no definida	11
5	Eritrodermia ictiosiforme congénita BULLOSA	3
6	Ictiosis sin más especificación	10
Resto de niños malformados		33.328
TOTAL RECIEN NACIDOS		2.050.606

TABLA 3

SOMATOMETRÍA DE LOS NIÑOS DEL ECEMC CON ICTIOSIS LAMINAR, EN DOS GRUPOS, EN RELACIÓN CON LOS NIÑOS CONTROLES SANOS

DEFECTOS	ICTIOSIS LAMELAR AR			ICTIOSIS LAMELAR HERENCIA NO DEFINIDA			CONTROLES		
	Nº	MEDIA	DE	Nº	MEDIA	DE	Nº	MEDIA	DE
Peso	8	2.764,38**	563,28	11	2.736,82***	564,17	32.108	3.291,72	481,14
Edad Gestacional	6	37,33**	2,29	10	37,70**	1,68	30.320	39,36	1,81
Perímetro Cefálico	4	33,00	1,00	3	34,67	1,25	12.181	34,25	1,55
Talla del R.N.	4	47,75*	1,92	3	50,00	2,16	12.206	49,67	2,33

*p<0,05; ** p<0,001; ***p<0,0005

En la Tabla 3 se muestran las características de los recién nacidos con los dos grupos de ictiosis lamelar en cuanto a las medias de peso, edad gestacional, perímetro cefálico y talla, en comparación con una muestra de niños sanos, que corresponden a los controles de la base de datos del ECEMC. Los dos grupos de niños afectados muestran un peso significativamente menor que los controles (una disminución superior a 500 gr). De hecho, el peso medio de los casos corresponde al peso normal para un recién nacido de 34,5 semanas de gestación. La media de las semanas de gestación también se reduce significativamente en relación con los controles en alrededor de 2 semanas, pero no lo suficiente para justificar la bajada de peso. En cuanto a la talla, aunque la muestra es muy pequeña, en el grupo con herencia AR, la diferencia con los controles alcanza un nivel de significación al 5% (Tabla 3). Estos datos no son sorprendentes ya que la somatometría de estos niños va a estar muy condicionada por la gravedad, especialmente la talla cuando existan contracturas de miembros inferiores debido a la rigidez de la piel, sobre todo en los bebés colodión más graves.

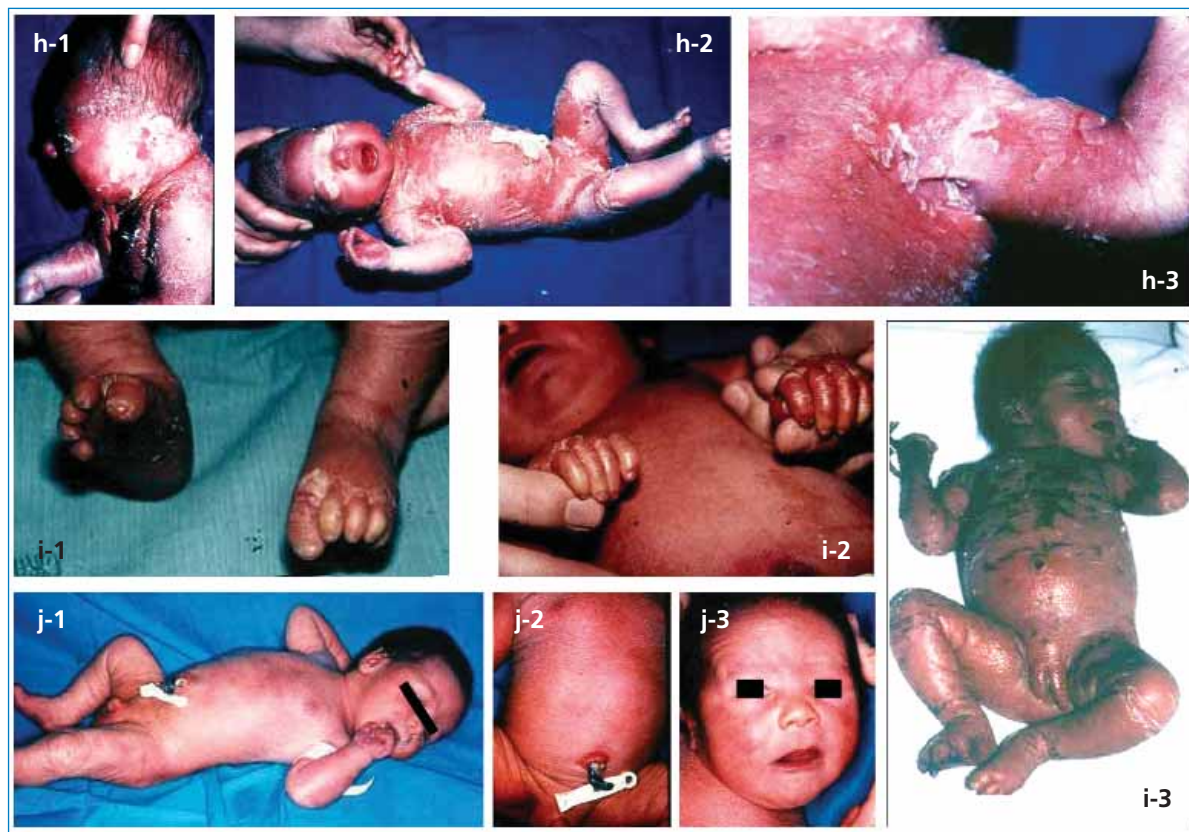
Comentarios

Las ictiosis congénitas son el resultado de mutaciones génicas que alteran la formación de la epidermis, sobre todo de los procesos de cornificación. La epidermis tiene una estructura compleja y una fisiología altamente organizada y controlada. En las capas periféricas se producen importantes procesos, como los ya comentados, que deben mantenerse en equilibrio. Cualquier factor que altere ese equilibrio dará lugar a algún tipo de enfermedad de la piel. Así, al final de la diferenciación, las células epidérmicas adquieren en la parte intracelular de la membrana plasmática un depósito grueso de proteínas como envoltura cornificada. Esta envoltura es el componente más insoluble de la epidermis y se estructura mediante el entrecruzamiento de ciertas sustancias por la acción de las transglutaminasas; que son enzimas capaces de formar interconexiones entre las numerosas proteínas estructurales del estrato corneo de la epidermis, facilitando el paso de los queratinocitos a remanentes cornificados. Pero se necesita, además, la formación de una envoltura de lípidos sobre la superficie de

FIGURA 1



FIGURA 2



los queratinocitos epidérmicos como un componente necesario para la función de barrera [Nemes y cols., 1999]. En general, se ha observado que la transglutaminasa 1, tiene un papel doble en la formación de la barrera epidérmica.

En las últimas décadas, con los avances en la genética molecular, se ha producido un espectacular incremento en el conocimiento etiológico de este grupo de patologías congénitas. Como se puede intuir por el resumen que hemos hecho, hoy se acepta que en la formación de la epidermis humana participan una gran cantidad de genes, que se localizan tanto en cromosomas diferentes, como formando grupos en el mismo cromosoma ("clusters"), además de la participación de otros que actúan en la regulación y expresión de ciertos genes. Por ejemplo, los genes de las queratinas 1 y 2, forman un *cluster* en la región cromosómica 12q13, el de la queratina 10 se localiza en el cromosoma 17q12-q21, los genes de las tres familias de proteínas relacionadas con la profilagrina forman un *cluster* en el cromosoma 1q21, los relacionados con las transglutaminasas

se han identificado en cromosomas diferentes... Si además tenemos en cuenta que cada uno de esos genes puede tener diferentes mutaciones, podemos entender la gran heterogeneidad genética de las ictiosis congénitas que, sin duda, participa también (aunque desconozcamos la mayoría de los mecanismos) en la variabilidad y el solapamiento de las distintas manifestaciones clínicas observadas en las personas afectadas.

En el momento actual, y a pesar de todos los avances que hemos comentado, el diagnóstico clínico de la mayoría de los recién nacidos con ictiosis, es muy complicado, a menos que ya exista una historia familiar de alguno de los tipos, o posibilidad de estudio molecular. No obstante, a lo largo de este artículo, hemos tratado de mostrar algunos aspectos que pueden ser de utilidad para establecer el diagnóstico diferencial en ciertos casos. Con objeto de facilitar la aplicación de estos conocimientos en la práctica clínica, vamos a resumir las pautas más importantes que se deben seguir para el manejo y diagnóstico de un niño recién nacido con ictiosis congénita.

Guías generales para el clínico

La enorme variación clínica de los distintos grupos, hace casi imposible su diagnóstico diferencial en la mayoría de las ocasiones; y mucho más en los recién nacidos. Por tanto, ante el nacimiento de un niño con ictiosis, se deben tener presentes las siguientes guías:

1. Diagnóstico clínico.

- La gravedad que pueda manifestarse al nacimiento (por ejemplo un bebé colodión en su expresión máxima) no es un diagnóstico, ni implica, necesariamente, un pronóstico nefasto.
- Efectuar una rigurosa exploración para determinar las características físicas de la ictiosis (si hay membrana colodión, si existe eritrodermia, queratodermia, color de las escamas, cómo son, áreas en las que se observan, si hay lesiones, ampollas...), y el estado de todas las estructuras corporales externas (pelo, ojos, boca, extremidades, genitales...) e internas (si hay o no otras malformaciones asociadas), evaluar la somatometría del recién nacido. De esta forma se pueden ir haciendo exclusiones de ciertos tipos de ictiosis y de síndromes con ictiosis.
- Realizar una minuciosa historia familiar, incluyendo la existencia o no de consanguinidad.
- Solicitar los análisis necesarios para documentar la sospecha diagnóstica o para llegar al diagnóstico específico.

2. Análisis. Los siguientes análisis pueden ser de gran ayuda.

- En ciertos tipos de ictiosis como en las que se sospecha una herencia ligada al cromosoma X, los niveles de colesterol sulfatasa están elevados, por lo que su análisis en el suero puede ser diagnóstico. No obstante, ya existe posibilidad de análisis molecular.
- Para otras formas de ictiosis en las que se han identificado mutaciones, como en las debidas a la TGM1, a las queratinas K1 y K10, entre otras, se puede realizar este tipo de análisis.
- Aunque el estudio histológico se ha mostrado poco útil en el diagnóstico de los tipos de ictiosis, en algunos casos puede ser de gran ayuda. Por ejemplo, en la eritrodermia ictiosiforme bullosa (también llamada hiperqueratosis epidérmica generalizada), los hallazgos histológicos son característicos y diagnósticos: el estrato córneo es tremendamente grueso y con una gran degeneración vacuolar de la capa de Malpighi.

3. Manejo del recién nacido con ictiosis. Aparte de los problemas cosméticos, en el manejo y tratamiento de estos niños, hay que tener presentes los problemas derivados de la alteración de la piel que pueden dar lugar a

roturas, fisuras de la piel y sangrado, y que los niños afectados pueden tener problemas oculares, prurito, dificultad de movimiento articular, descenso del tacto de los dedos, hipohidrosis, alteración de la temperatura, e infecciones de la piel. Estas son un problema importante, ya que pueden ser un punto de partida para la sepsis.

- En el tratamiento, que debe ser particularizado a cada paciente en cada momento, se deben tener presentes los tres mecanismos más importantes del mismo, la hidratación, la lubricación y la queratolisis.
- Se debe prevenir la aparición de infecciones de la piel y sepsis, sobre todo si existen zonas desprovistas de piel, así como la pérdida de electrolitos y proteínas.
- No se debe olvidar que algunas de las fisuras pueden ser dolorosas, por lo que habría que tenerlo en cuenta en el tratamiento del niño.

4. Información a los padres. Al elaborar la primera información que se debe dar a los padres sobre el problema que tiene el recién nacido, su pronóstico y su posible evolución, hay que ser muy prudentes. Se trata de no alarmarlos innecesariamente, pero tampoco quitar importancia al problema; sobre todo deben saber las dificultades diagnósticas y la importancia de observar la evolución de las primeras semanas, tanto para el diagnóstico como para conocer el pronóstico. En cuanto a la información a los padres sobre el riesgo de repetición se debe tener presente los siguientes aspectos:

- Se debe ser muy cauto, salvo que clínicamente sea posible considerar que puede ser una de las formas autosómicas recesivas o autosómicas dominantes. Esta evaluación será más fácil si existe consanguinidad entre los padres, o una historia previa de ictiosis recesiva o dominante.
- En los casos en que presente uno de los tipos clínicos que se han observado tanto en patrones hereditarios recesivos como dominantes, en las familias en las que no hay consanguinidad ni una historia familiar positiva, puede ayudar conocer la edad del padre. Si ésta es superior a los 38 años, se podría considerar como probable que fuera el resultado de una mutación dominante debida a la edad paterna; sobre todo si la diferencia entre la edad del padre y de la madre es de más de 3 años.
- Tratar de que se realice el diagnóstico molecular en cada caso sería la mejor forma de establecer el riesgo de repetición. Seguidamente se indican los lugares y tipos de genes que se estudian en relación con las ictiosis congénitas, que hemos podido localizar.
- El diagnóstico basado en la identificación molecular o bioquímica, va a permitir, no sólo el diagnóstico de certeza, sino el diagnóstico prenatal y, en algunos casos, pre-implantacional.

Laboratorios donde estudian alguna de las diferentes mutaciones y alteraciones relacionadas con las Ictiosis:

En España:

- Dra. T. Pampols:
e-mail: TPAMPOLS@clinic.ub.es
(Ictiosis ligada al X por deficiencia de la arilsulfatasa)
- Dr. R. González:
e-mail: gonzalez@usal.es (Ictiosis ligada al X)
- Dr. J. Rosell:
e-mail: jrosell@hsd.es
(Ictiosis ligada al X, e ictiosis autosómica recesiva para el gen TGM1)

Extranjero:

- GeneDx In:
e-mail: genedx@genedx.com
- Gendia:
e-mail: info@GENDIA.net; patrickwillems@GENDIA.net
- Dr. Hans Christian Hennies
Department of Molecular Genetics and Gene Mapping Center
Max-Debrueck-Centrum Berlin-Buch
Robert-Roessle-Str. 10
13125, Berlin

Asociaciones:

- Asociación de ictiosis en España: www.ictiosis.org
e-mail: info@ictiosis.org

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado con una ayuda recibida de la Fundación C & A

Referencias

- Akiyama M, Dale BA, Smith LT, Shimizu H, Holbrook KA. (1998). Regional difference in expression of characteristic abnormality of harlequin ichthyosis in affected fetuses. *Prenatal Diag* 18:425-436.
- Akiyama M, Takizawa Y, Kokaji T, Shimizu H. (2001). Novel mutations of TGM1 in a child with congenital ichthyosiform erythroderma. *Brit J Derm* 144: 401-407.
- Anton-Lamprecht I. (1978). Electron microscopy in the early diagnosis of genetic disorders of the skin. *Dermatologica* 157:65-85.
- Arce B, Berchmans M. (1969). An ichthyosiform dermatosis with clinical forms of congenital ichthyosiform erythroderma and ichthyosis vulgaris. *Hum Hered* 19:121-125.
- Bonifas JM, Bare JW, Chen MA, Lee MK, Slater CA, Goldsmith LA, Epstein EH, Jr. (1992). Linkage of the epidermolytic hyperkeratosis phenotype and the region of the type II keratin gene cluster on chromosome 12. *J Invest Derm* 99:524-527.
- Bonifas JM, Bare JW, Chen MA, Ranki A, Neimi KM, Epstein EH, Jr. (1993). Evidence against keratin gene mutations in a family with ichthyosis hystrix Curth-Macklin. *J Invest Derm* 101:890-891.
- Curth HO, Macklin MT. (1954). The genetic basis of various types of ichthyosis in a family group. *Am J Hum Genet* 6:371-381.
- Dale BA, Holbrook KA, Fleckman P, Kimball JR, Brumbaugh S, Sybert VP. (1990). Heterogeneity in harlequin ichthyosis, an inborn error of epidermal keratinisation: variable morphology and structural protein expression and a defect in lamellar granules. *J Invest Derm* 94:6-18.
- DiGiovanna JJ, Bale SJ. (1994). Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Derm* 130:1026-1035.
- Fischer J, Faure A, Bouadjar B, Blanchet-Bardon C, Karaduman A, Yomas I, Emre S, Ozguc M, Weissenbach J, Prud'homme JF. (2000). Two new loci for autosomal recessive ichthyosis on chromosomes 3p21 and 19p12-q12 and evidence for further genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 66:904-913.
- Goldsmith LA. (1976). The ichthyosis. *Prog Med Genet* 1:185-210.
- Heimendinger J, Schnyder UW. (1962). Citado en el OMIM (142100).
- Jobard F, Lefevre C, Karaduman A, Blanchet-Bardon C, Emre S, Weissenbach J, Ozguc M, Lathrop M, Prud'homme J.-F, Fischer J. (2002). Lipoxigenase-3 (ALOXE3) and 12(R)-lipoxigenase (ALOX12B) are mutated in non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1. *Hum Molec Genet* 11:107-113.
- Kim IG, McBride OW, Wang M, Kim SY, Idler WW, Steinert PM. (1992). Structure and organization of the human transglutaminase 1 gene. *J Biol Chem* 267:7710-7717.
- Koppe JG, Marinkovic-Ilsen A, Rijken Y, De Groot WP, Jobsis AC. (1978). X-linked ichthyosis: a sulphatase deficiency. *Arch Dis Child* 53:803-806.
- Kremer H, Zeeuwen P, McLean WHI, Mariman ECM, Lane EB, van de Kerkhof PCM, Ropers HH, Steijlen PM. (1994). Ichthyosis bullosa of Siemens is caused by mutations in the keratin 2e gene. *J Invest Derm* 103:286-289.
- Krebsova A, Kuster W, Lestringant GG, Schulze B, Hinz B, Frossard PM, Reis A, Hennies HC. (2001). Identification, by homozygosity mapping, of a novel locus for autosomal recessive congenital ichthyosis on chromosome 17p, and evidence for further genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 69:216-222.
- Laiho E, Ignatius J, Mikkola H, Yee VC, Teller DC, Niemi KM, Saarialho-Kere U, et al. (1997). Transglutaminase 1 mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis: private and recurrent mutations in a isolated population. *Am J Hum Genet* 61:529-538.
- Larregue M, Ottavy N, Bressieux JM, Lorette J. (1986). Bebe collodion: trente-deux nouvelles observations. *Ann Derm Venerol* 113:773-785.
- Lefevre C, Audebert S, Jobard F, Bouadjar B, Lakhdar H, Boughdene-Stamboili O, Blanchet-Bardon C, Heilig R, Foglio M, et al. (2003). Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2. *Hum Mol Genet* 2003; 12:2369-2378.
- Marenholz I, Volz A, Ziegler A, Davies A, Ragoussis I, Korge BP, Mischke D. (1996). Genetic analysis of the epidermal differentiation complex (EDC) on human chromosome 1q21: Chromosomal orientation, new markers, and a 6-MB YAC contig. *Genomics* 37:295-302.
- Marenholz I, Zirra M, Fischer DF, Backendorf C, Ziegler A, Mischke D. (2001). Identification of human differentiation complex (EDC)-encoded genes by subtractive hybridization of entire YACs to a gridded keratinocyte cDNA library. *Gen Research* 2001; 11:341-355.

- Melnik B, Kuster W, Hollmann J, Plewing G, Traupe H. (1989). Autosomal dominant lamellar ichthyosis exhibits an abnormal scale lipid pattern. *Clin Genet* 35:152-156.
- Meyer JC, Grundmann H, Weiss H. (1982). Elevated levels of arylsulfatase C activity in cultured skin fibroblasts of patients with autosomal dominant ichthyosis vulgaris. *Hum Genet* 60:69-70.
- Mischke D, Korge BP, Marenholz I, Volz A, Ziegler A. (1996). Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex ("epidermal differentiation complex") on human chromosome 1q21. *J Invest Dermatol* 106:989-992.
- Nemes Z, Marekov LN, Fesus L, Steinert PM. (1999). A novel function for transglutaminase 1: attachment of long-chain omega-hydroxylceramides to involucrin by ester bond formation. *Proc Nat Acad Sci* 96:8402-8407.
- Nix TE, Jr., Kloepper H, Derves VJ. (1963). Ichthyosis, lamellar exfoliative type. (citado en el OMIM: 242500).
- Ollendorff-Curth H H, Allen FH Jr., Schnyder UW, Anton-Lamprecht I. (1972). Follow-up of a family group suffering from ichthyosis hystrix type Curth-Macklin. *Humangenetik* 17:37-48.
- Parmentier L, Lakhdar H, Blanchet-Bardon C, Marchand S, Dubertret L, Weissenbach J. (1996). Mapping of a second locus for lamellar ichthyosis to chromosome 2q33-35. *Hum Mol Genet* 5:555-559.
- Polakowska RR, Eddy RL, Shows TB, Goldsmith LA. (1991). Epidermal type I transglutaminase (TGM1) is assigned to human chromosome 14. *Cytogenet Cell Genet* 56:105-107.
- Robledo R, Melis P, Schillinger E, Casciano I, Balazs I, Rinaldi A, Siniscalco M, Filippi G. (1995). X-linked ichthyosis without STS deficiency: clinical, genetic, and molecular studies. *Am J Med Genet* 59:143-148.
- Rossmann-Ringdahl I, Anton-Lamprecht I, Swanbeck G. (1986). A mother and two children with nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Arch Derm* 122:559-564.
- Shapiro LJ, Weiss R, Buxman MM, Vidgoff J, Dimond RL. (1978). Enzymatic basis of typical X-linked ichthyosis. *Lancet* II:756-757.
- Schnyder UW. (1970). Inherited ichthyosis. *Arch Derm* 102:240-252.
- Siemens HW. (1937). Citado en el OMIM (146800).
- Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Becker OM, Marekov L, Miller CJ, Steinert PM, Neldner K, Richard G. (2001). Evidence for novel functions of the keratin tail emerging from a mutation causing ichthyosis hystrix. *J Invest Derm* 116:511-519.
- Steijlen PM, Pret CM, Schuurmans-Stekhoven JH, Ruiter D, Happle R. (1990). Ichthyosis bullosa of Siemens: further delineation of the phenotype. *Arch Derm Res* 282:1-5.
- Stewart H, Smith PT, Gaunt L, Moore L, Tarpey P, Andrew S, Dady I, Rifkin R, Clayton-Smith J. (2001). De novo deletion of chromosome 18q in a baby with harlequin ichthyosis. *Am J Med Genet* 102:342-345.
- Sybert VP, Dale BA, Holbrook KA. (1985). Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules. *J Invest Derm* 84:191-194.
- Toribio J, Fernandez Redondo V, Peteiro C, Zulaica A, Fabeiro JM. (1986). Autosomal dominant lamellar ichthyosis. *Clin Genet* 30:122-126.
- Traupe H, Kolde G, Happle R. (1984). Autosomal dominant lamellar ichthyosis: a new skin disorder. *Clin Genet* 26:457-461.
- Traupe H, Kolde G, Hamm H, Happle R. (1986). Ichthyosis bullosa of Siemens: a unique type of epidermolytic hyperkeratosis. *J Am Acad Derm* 14:1000-1005.
- Virolaine E, Wessman M, Hovatta L, Niemi KM, Ignatius J, Kere J, Peltonen L, Palotie A. (2000). Assignment of a novel locus for autosomal recessive congenital ichthyosis to chromosome 19p13.1-p13.2. *Am J Hum Genet* 66:1132-1137.
- Yamanishi K, Inazawa J, Liew FM, Nonomura K, Ariyama T, Yasuno H, Abe T, Doi H, Hirano J, Fukushima S. (1992). Structure of the gene for human transglutaminase 1. *J Biol Chem* 267:17858-17863.
- Zhong W, Cui B, Zhang Y, Jiang H, Wei S, Bu L, Zhao G, Hu L, Kong X. (2003). Linkage analysis suggests a locus of ichthyosis vulgaris on 1q22. *J Hum Genet* 48:390-392.

SÍNDROMES MUY POCO FRECUENTES

J. Mendioroz¹, E. Bermejo¹, F. López-Grondona¹, V. Felix Rodríguez³, L. Valdivia⁴, A. Rosa⁵, M. Blanco⁶, A. Sanchis⁷, F. Centeno⁸, M. J. Espinosa Pérez⁹, A. Ayala¹⁰, J. L. Pérez¹¹, D. Mousallem¹², E. Burón Martínez¹³, M. S. Vázquez García¹⁴, E. Rodríguez-Pinilla¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

¹ ECEMC, Centro de investigación sobre anomalías congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid. ³ Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud (Toledo) C. de Castilla-La-Mancha. ⁴ Servicio de Pediatría, Hospital Santa Bárbara. Puertollano (Ciudad Real). C. de Castilla-La-Mancha. ⁵ Servicio de Pediatría, Hospital Nuestra Señora de Alarcos (Ciudad Real). C. de Castilla-La-Mancha. ⁶ Servicio de Pediatría, Hospital Xeral de Vigo (Pontevedra). C. de Galicia. ⁷ Servicio de Pediatría, Hospital Doctor Peset (Valencia). C. Valenciana. ⁸ Servicio de Pediatría, Hospital Río Ortega (Valladolid). C. de Castilla-León. ⁹ Servicio de Pediatría, Hospital Valle del Nalón. Riaño-Langreo. P. de Asturias. ¹⁰ Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). C. de Madrid. ¹¹ Servicio de Pediatría, Hospital Civil de Basurto. Bilbao (Vizcaya). C. del País Vasco. ¹² Servicio de Pediatría, Hospital Comarcal. Medina del Campo (Valladolid). C. de Castilla-León. ¹³ Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario. (Valladolid). C. de Castilla-León. ¹⁴ Servicio de Pediatría, Hospital General de Albacete. C. de Castilla-La-Mancha.

Summary

In an attempt to facilitate the knowledge of the malformation syndromes that have very few frequencies to pediatricians and first health care physicians, particularly to those of rural areas, we have selected six new syndromes. As in previous years, the syndromes are selected from the ECEMC database registry. In this Boletín we include the following syndromes: Townes-Bröcks, MMT, Smith-Lemli-Opitz, Coffin-Siris, Espleno-gonadal fusion, and Silver-Russell syndromes. For each syndrome, we described the most important clinical characteristics, and the present knowledge of their causal factors.

Introducción

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

ten en la base de datos del ECEMC, y que para este Boletín son los siguientes: síndrome de Townes-Bröcks, síndrome de MMT, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Coffin-Siris, síndrome de Fusión espleno-gonadal, y síndrome de Silver-Russell. Se hace un resumen de las características clínicas más importantes de cada una, así como de los conocimientos actuales sobre los factores causales y los mecanismos potenciales.

FIGURA 1
SÍNDROME DE TOWNES-BRÖCKS.

El síndrome de Townes-Bröcks es un síndrome autosómico dominante con penetrancia completa y expresividad variable. Clínicamente se caracteriza por la presencia de defectos anales (ano imperforado o desplazado), anomalías en las manos y especialmente del pulgar (trifalángico, bífido), sordera neurosensorial y alteraciones de los pabellones auriculares. Además, puede asociarse a anomalías renales, cardíacas y a malformaciones en los pies. También aparece descrito en la literatura con el acrónimo REAR (Renal-Ear-Anal-Radial). Actualmente se sabe que el síndrome se produce por una mutación dentro del gen SALL1 localizado en la región 16q12.1. Este gen codifica una proteína que contienen "dedos de Zinc". En ratones, la inhibición del gen homólogo sall1 da lugar a agenesia/displasia renal severa.

Se cree que la variabilidad clínica que presentan las personas afectadas se debe a un mosaicismo somático. Por ello, para dar un asesoramiento genético adecuado actualmente se recomienda la búsqueda de mutaciones en un segundo tejido en los padres que puedan tener una mínima expresión del síndrome.

La frecuencia general de presentación se estima en 1 de cada 250.000 nacimientos pero se sabe que muchos casos no son diagnosticados correctamente. En el ECEMC tenemos 8 casos registrados lo que da una frecuencia similar de 1 por cada 259.191 nacidos vivos.



FIGURA 2
SÍNDROME DE MMT.

Feingold describió dos familias con un síndrome caracterizado por presentar microcefalia, blefarofimosis, anomalías de las manos y pies, y atresia duodenal. Ambas familias tenían una inteligencia normal. Posteriormente, este síndrome recibió el nombre de MMT, acrónimo de Microcefalia, Mesobraquifalancia y fístula Traqueoesofágica, que constituyen la tríada clásica del síndrome.

La mayoría de los pacientes tiene microcefalia con hendiduras palpebrales estrechas y una inteligencia normal con ciertas alteraciones del aprendizaje. Las anomalías de las extremidades son generalmente braquidactilia con agenesia o hipoplasia bilateral de las falanges medias de los dos primeros dedos de las manos, y sindactilia (generalmente de los dedos 2-3 de manos y pies con clinodactilia del 5º dedo). Más raramente se observa atresia u obstrucción esofágica. También hay descritos casos con anomalías cardíacas, vertebrales e imperforación anal.

Su herencia es autosómica dominante y el gen responsable, descubierto en el año 2000, se sitúa en la región 2p23-2p24.

En la literatura hay descritos menos de veinte casos en todo el mundo. En el ECEMC se ha registrado un caso entre 2.073.531 RNV.



FIGURA 3
SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ (SLO).

Es un síndrome recesivo que presenta microcefalia, retraso mental y del crecimiento, sindactilia de los dedos 2º y 3º de ambos pies y anomalías genitales. Además, los recién nacidos pueden tener graves alteraciones viscerales y, en menor medida, cardíacas, renales y cerebrales por lo que su letalidad es alta. Durante un tiempo, se creyó que existían dos formas alélicas de este síndrome denominadas tipo I y tipo II pero esto no se confirmó con los análisis bioquímicos posteriores.

En 1993, se descubrió que los pacientes con este síndrome presentaban niveles muy bajos de colesterol en plasma y tejidos (inferiores a 50mg/dl) y niveles aumentados de 7-dihidrocolesterol. Esta deficiencia de colesterol (fundamental para la formación de las membranas celulares y para la sustancia blanca cerebral) se produce por la deficiencia de la enzima 7-hidroxicolesterol reductasa.

Actualmente se han identificado dos genes responsables de este síndrome localizados en las regiones 7q32.1 y 11q12-13, que intervienen a diferentes niveles de la cascada de señales del gen Sonic Hedgehog. (Shh). Se cree que esta deficiencia en colesterol provocaría una alteración en la expresión de este gen produciendo las anomalías características. Además, la deficiencia de la 7-Hidrocolesterol reductasa tiene también efectos en los recién nacidos. Ha habido intentos de suplementar la alimentación para evitar el déficit de colesterol pero estudios recientes indican que no se produce una mejoría clínica con el tratamiento aunque sí una correlación entre los niveles basales de colesterol y la posterior evolución del caso. Existe la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal basado fundamentalmente en la ecografía. Si la imagen ecográfica sugiere un SLO y tras la amniocentesis el cariotipo es normal, se puede efectuar la medición de los niveles de esteroides en el líquido amniótico. Los aspectos moleculares del SLO, siguen siendo objeto de estudio.

La frecuencia de este síndrome en EEUU esta estimada en 1 de cada 40.000 nacidos y en Gran Bretaña en 1 de cada 60.000. En el ECEMC tenemos registrados 11 casos lo que equivale a una prevalencia de 1 por 188.503 RNV lo que podría ser debido a un infradiagnostico en las formas menos graves y a la dificultad de diagnóstico clínico en las niñas.



Frecuencia en el ECEMC:
11/2.073.531 RNV 0,53
por 100.000 RNV



FIGURA 4
SÍNDROME DE COFFIN-SIRIS.

En 1970, Coffin y Siris describieron a tres niñas con cara tosca, microcefalia, hirsutismo, pelo ralo, cejas pobladas, puente nasal aplanado, nariz bulbosa y antevertida, labios finos y boca amplia, bajo peso al nacer, retraso mental y del crecimiento, e hipoplasia o ausencia de las falanges distales de los 5º dedos de las manos y de las uñas de los cuatro extremidades.

Posteriormente se observó que pueden haber otras anomalías adicionales como dificultades al tragar, infecciones, retraso de la dentición y alteraciones cardíacas, cerebrales y del comportamiento; especialmente retraso en el lenguaje, agresividad, trastornos del desarrollo generalizado y miedos poco habituales.

La causa es desconocida. La mayoría son esporádicos aunque hay descritos casos familiares.

El 85% de los afectados son mujeres lo que podría indicar una letalidad en los casos masculinos. No existe actualmente ningún test molecular o bioquímico que confirme la sospecha de Coffin-Siris. El diagnóstico se basa pues exclusivamente en los hallazgos clínicos.

La frecuencia en la población general es muy baja. En el ECEMC tenemos solo 1 caso lo que da una frecuencia de 1/2.073.531 RNV.



Frecuencia en el ECEMC:
1/2.073.531 RNV
(0,05 por 100.000 RNV)

FIGURA 5 SÍNDROME DE FUSIÓN ESPLENO-GONADAL.

Este es un síndrome extremadamente raro que fue descrito en 1883. Se caracteriza por presentar defectos por reducción de las extremidades inferiores asociados a la fusión entre el bazo y las gónadas. Sin embargo, de los 150 casos descritos en 1999, solo 25 de ellos presentaban la malformación de las extremidades y cerca del 70% presentaban además hipoplasia mandibular. Hasta la fecha, todos los casos descritos han sido esporádicos. Se cree que puede producirse por una disrupción vascular entre la semana 5ª y 7ª.

Hay pocos datos relativos a su frecuencia ya que la fusión espleno-gonadal no suele buscarse, ni tan siquiera en los casos con reducción de extremidades inferiores. Además, en los varones que presentan esta fusión raramente se hace un diagnóstico preoperatorio correcto al confundirse la masa escrotal con un testículo supernumerario, epididimitis, tumores testiculares, hidrocele y quistes del cordón espermático. Sin embargo, es en estos casos en los que hay que tener especialmente en cuenta este diagnóstico. Sería conveniente también, de cara al pronóstico y a la evaluación del riesgo, tenerlo en cuenta a la hora de explorar a los recién nacidos con malformaciones, al menos, de reducción de extremidades.

Como hemos comentado, no hay datos sobre su frecuencia en la literatura ya que es un síndrome muy poco diagnosticado. En el ECEMC solo hay 1 caso documentado entre 2.073.531 RNV.



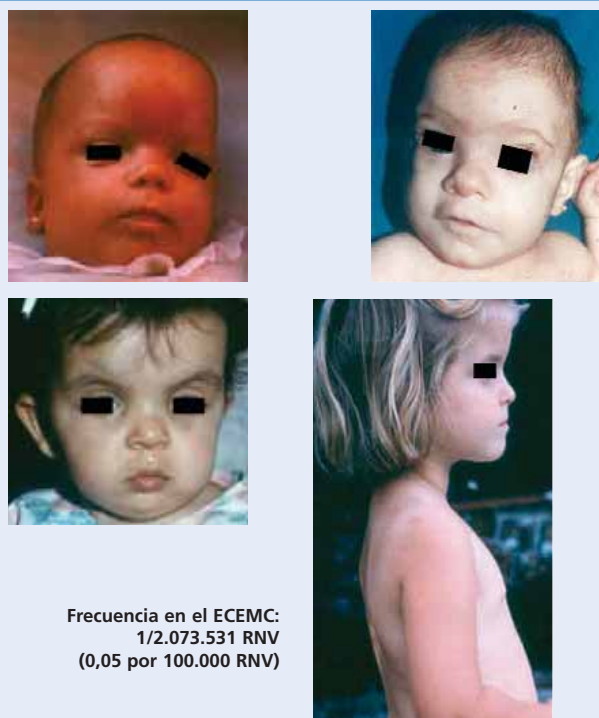
Frecuencia en el ECEMC: 1/2.073.531 RNV (0,05 por 100.000 RNV)

FIGURA 6 SÍNDROME DE SILVER RUSSELL.

Entre 1953 y 1954 Silver y Russell describieron, de forma independiente, unos niños con estatura corta, bajo peso en el momento del nacimiento, alteraciones del desarrollo sexual, hemihipertrofia del cuerpo, cara triangular con frente prominente y barbilla puntiaguda, manchas café con leche y clinodactilia del 5º dedo de ambas manos. Fue definido como "Síndrome de Silver-Russell" en 1988. Posteriormente se ha observado que en algunos casos puede haber retraso mental y del desarrollo, así como alteraciones gastrointestinales. La pubertad sin embargo suele ser normal. Un 10% presenta niveles bajos de gonadotropina en orina, hipoglucemia o alteraciones de la hormona del crecimiento.

Actualmente se considera que su etiología sigue siendo desconocida porque, aunque se ha identificado un gen en la zona 7p11.2 relacionado con este síndrome, hay casos que presentan modelos de herencia diferentes (dominante, recesiva, ligada al X, disomía uniparental tanto paterna como materna), y con distintas alteraciones cromosómicas (mosaicismos de trisomía 18, mosaicismos triploides y diploides, anillos del cromosoma 15 y traslocaciones aparentemente balanceadas), todos con fenotipo de Síndrome de Silver-Russell. Además, se han descrito alteraciones en los cromosomas 7, 8, 15, 17 y 18 pero parece que son los cromosomas 7 y el 17 los que más implicados están.

En la literatura hay descritos más de 500 casos y la frecuencia de aparición varía desde 1 en 3.000 hasta 1 en 100.000 según los trabajos. En el ECEMC tenemos registrado un solo caso entre los 2.073.531 RNV, quizás porque se realiza el cariotipo de alta resolución a todos los niños malformados, aunque también podría ser por la heterogeneidad del síndrome.



Frecuencia en el ECEMC:
1/2.073.531 RNV
(0,05 por 100.000 RNV)

DELECIÓN 14q PROXIMAL, PRESENTACIÓN DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

F. López-Grondona¹, L. Rodríguez¹, E. Mansilla¹, M.L. Martínez-Fernández¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

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

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

Summary

Here we present two unrelated cases that came to our service for families that are looking for information on the diagnostic on malformation syndromes and infants with congenital defects. Both cases show as common signs psychomotor delay, microcephaly, corpus callosum agenesis and inespecific facial phenotype. We perform a high resolution G-bands karyotypes, and both of them showed a "de novo" deletion in the proximal region of a chromosome 14, with different break points but with a common region deleted. The karyotype of the first case was 46,XY, del(14)(q12;q21.1), and the karyotype of the second case 46,XX del(14)(q11.2;q13.1). We discussed the possible candidates genes that could be related with the phenotype and review the different reported cases.

Introducción

La delección intersticial proximal del cromosoma 14 es una alteración cromosómica relativamente rara, existiendo hasta la fecha al menos 15 casos publicados [Kodoma y cols., 1990; Levin and Surana 1991; Shapira y cols., 1994; Grammatico y cols., 1994; Bruyere y cols., 1996; Govaerts y cols., 1996; Chen y cols., 1997; Schuffenhauer y cols., 1999; Metha y cols., 1999; Ramelli y cols., 2000; Kamnasaran y cols., 2001; Su y cols., 2004] entre los cuales no existe un patrón fenotípico específico que distinga clínicamente a esta alteración. Esto podría deberse a que la delección no es la misma en todos ellos. Los puntos de rotura son distintos y, por tanto, los segmentos delecionados no se corresponden aunque sí se sobreponen. Aun así, existen signos clínicos que se repiten en la mayoría de los casos descritos, lo que permite plantear una relación causal con genes localizados en esta región. Los más frecuentes de estos signos son: retraso del desarrollo psicomotor generalmente severo, microcefalia, distintas manifestaciones del espectro de la holoprosencefalia (desde holoprosencefalia más cebocefalia hasta alteraciones en el desarrollo del cuerpo calloso) y retraso del crecimiento generalmente postnatal, con un aspecto facial dismórfico inespecífico.

Describimos dos pacientes, un niño y una niña no relacionados, que presentan retraso psicomotor importante, microcefalia, agenesia de cuerpo calloso y facies dismórfica no similar.

Casos Clínicos

Caso Nº 1: Lactante varón, cuyos padres acuden a nuestro centro derivados desde la unidad de Neurología de un hospital de Madrid, para opinión diagnóstica y asesoramiento genético, cuando tiene 7 meses de edad. Es el segundo hijo de una madre sana de 33 años, y padre de 34 con diagnóstico de epilepsia secundaria a traumatismo craneoencefálico en tratamiento anticonvulsivante desde los 9 meses hasta los 18 años y con secuela de hemiparesia derecha. No hay antecedentes de consanguinidad. El primer hijo es una niña de 3 años, sana. La gestación del propositus fue normal y controlada, sin patología materna y sin exposición a teratógenos. El parto se produjo a las 38 semanas por cesárea, ya que la madre tuvo una cesárea previa. El peso al nacimiento fue de 3.860 g (p75-90), la talla de 51 cm (p75-90), y el perímetro cefálico de 34 cm (p50-75); el Apgar fue de 9-10. El niño fue dado de alta como recién nacido sano adecuado a la edad gestacional. Sin embargo, la evolución no fue buena. A los 6 meses el niño presentó microcefalia de 39 cm y retraso en adquisiciones motoras, episodios sugerentes de espasmos infantiles poco definidos y talla y peso conservados. Se realizaron distintos estudios entre los cuales la RMN cerebral demostró la existencia de una agenesia de esplenio posterior y rostrum e hipoplasia del resto del cuerpo calloso. Los resultados de dos electroencefalogramas, y de los análisis del perfil bioquímico, hemograma, TORCH, estudios metabólicos y de función tiroidea, fueron normales. Se le había realizado un cariotipo convencional con bandas G, que se informó como 46, XY, normal.

En el examen físico efectuado a los 7 meses mostró: peso de 9,2Kg (p75-90), talla de 69 cm (p50), perímetro cefálico de 40,5 cm (p<3). La facies presenta puente nasal bajo y ojos levemente protruyentes, sin otras dismorfias. El cráneo con microcefalia, mostraba aplanamiento occipital y leve trigonocefalia. El niño tenía clinodactilia del 5° dedo de ambas manos, hipotonía axial y tono fluctuante en miembros, con irritabilidad fácil y movimientos disquinéticos; no sostenía la cabeza, no fijaba la mirada ni cogía objetos. Presentaba, además, frecuentes infecciones respiratorias altas y vómitos postprandiales en múltiples ocasiones. Comenzó con terapia de estimulación Vojta. A los 7 meses y dos semanas permaneció ingresado durante 7 días por un episodio paroxístico afebril, con estudio metabólico, analítica y electroencefalograma normales. Comenzó terapia anticonvulsivante con Fenobarbital, continuando con crisis tónicas esporádicas.(Figura 1).

FIGURA 1



Caso 1°:
Aspecto de la cara del niño a los 7 meses de edad.

A los 20 meses presentaba un peso de 10,5 Kg (p25), una talla de 81 cm (p25) y un perímetro cefálico de 43 cm (p<<3), con ausencia de sedestación y sólo lenguaje gutural, tenía reflujo gastroesofágico en tratamiento medicamentoso y epilepsia controlada con Fenobarbital.

Caso N°2: Niña de 2 años y 2 meses que acude a nuestro centro con la hipótesis diagnóstica de síndrome de Aicardi. Es la primera hija de una madre de 33 años, operada a los 30 años de bocio nodular y en tratamiento desde entonces con Levothroid, estando eutiroides y controlada durante la gestación. El padre de 33 años es sano, y no hay

consanguinidad. El embarazo fue controlado y cursó sin patologías. El parto fue espontáneo y normal a las 38 semanas. La niña pesó al nacer 3.130 g (p50) y midió 47 cm (p25), con un perímetro cefálico de 34 cm (p75). Se consideró que tenía un aspecto normal, salvo orejas despegadas y lisas, con clinodactilia del 4° dedo del pie derecho. A las 13 horas de vida mostró dificultad respiratoria nasal, con cianosis y espiración ruidosa de carácter intermitente, por lo que permaneció 5 días en cámara Hood. Se dio de alta a los 11 días con diagnóstico de insuficiencia respiratoria neonatal autolimitada. A las 10 semanas de vida ingresó para estudio por falta de medro, con un peso de 3.470 g (p<3), una talla de 55 cm (p50) y un perímetro cefálico de 35 cm (p<3). Se realizó evaluación completa, con TAC torácico, ecografía cerebral, pruebas metabólicas, hemograma, perfil bioquímico y electroencefalograma que fueron normales. El test de hipotiroidismo congénito fue normal. Dentro del estudio de función tiroidea se encontró la TSH elevada, con hormonas tiroideas normales, y se catalogó como hipotiroidismo transitorio secundario a patología materna, diagnóstico que se descartó en endocrinología. Recibe hormona tiroidea durante un mes, retirándose el tratamiento y evaluándose TSH que fue normal. Evoluciona con microcefalia, dificultad alimentaria con vómitos frecuentes, ganancia pondo-estatural escasa, estreñimiento, hipotonía y retraso del desarrollo psicomotor. Se realizó un TAC cerebral que mostró agenesia de cuerpo calloso e imágenes de aumento del espacio aracnoideo frontal bilateral. Se le había realizado un cariotipo convencional con bandas G, que se informó como 46,XX, normal.

A los 9 meses todas las medidas antropométricas están muy por debajo del percentil 3, mostrando hipotonía franca de tronco, fontanela anterior cerrada y estrabismo convergente bilateral. En el fondo de ojo se visualiza imagen sugerente de coriorretinitis en ojo derecho, por lo que se realiza estudio TORCH y de citomegalovirus que resultan ambos negativos. Los Rx de columna y tórax fueron normales. Los potenciales evocados visuales fueron normales. Comenzó con terapia de rehabilitación sin que la madre notase progresos evidentes. Se descartó el diagnóstico de Aicardi, sugerido por la coriorretinitis.

En el examen físico a los 2 años y 2 meses se observa: peso, talla y perímetro cefálico muy por debajo del percentil 3, aspecto desnutrido con ausencia de panículo adiposo, microcefalia con aplanamiento occipital, hipotonía generalizada, sostén cefálico incompleto, ausencia de lenguaje, sonrisa ocasional e irritabilidad fácil. Facies con puente nasal levemente alto, narinas antevertidas, mordida invertida, mentón levemente prognático, estrabismo convergente, orejas grandes lisas y despegadas (Figura 2).

FIGURA 2



Caso 2°:
Aspecto de la cara de la niña a los 2 años y 2 meses de edad.

Estudio citogenético

Tras la realización en ambos niños de un estudio citogenético de alta resolución, obtuvimos los siguientes resultados:

Caso N° 1: **46,XY, del (14)(q12;q21.1)** (Figura 3a)

Caso N° 2: **46,XX, del (14)(q11.2;q13.1)** (Figura 3b)

Los cariotipos de alta resolución realizados a los padres de ambos niños fueron normales, por lo que las alteraciones de los dos pacientes han ocurrido de novo.

Comentarios

En todos los casos publicados con la delección proximal 14q [Kodoma y cols., 1990; Levin and Surana 1991; Shapira y cols., 1994; Grammatico y cols., 1994; Bruyere y cols., 1996; Govaerts y cols., 1996; Chen y cols., 1997; Schuffenhauer y cols., 1999; Metha y cols., 1999; Ramelli y cols., 2000; Kamnasaran y cols., 2001; Su y cols., 2004], más los dos que aquí se describen (17 casos en total), se incluyen en el intervalo citogenético 14q11.1q22. Sin embargo, como se observa en la Tabla 1, sus fenotipos son heterogéneos, aunque en la mayoría de los casos existen algunos signos comunes que son: retraso del desarrollo psicomotor (14/17), microcefalia (14/17), alteraciones del SNC correspondientes al espectro de la holoprosencefalia (14/17) y retraso del crecimiento, generalmente postnatal (11/17). Además, con menor frecuencia se observan otros defectos como reflujo gastroesofágico (8/17), alteración del cierre de suturas craneales (8/17), anomalías tiroideas (6/17), distress respiratorio (6/17), alteraciones articulares (5/17), defectos oculares (4/17), otras alteraciones digestivas (4/17) y ano-

malías auditivas (3/17), junto con anomalías que sólo se detectaron en casos aislados o, como mucho, en dos casos (alteración de la regulación térmica, defectos de la mielinización, cardiopatía congénita, criptorquidia, fisura labiopalatina, artrogriposis, riñón poliquístico y diabetes insípida).

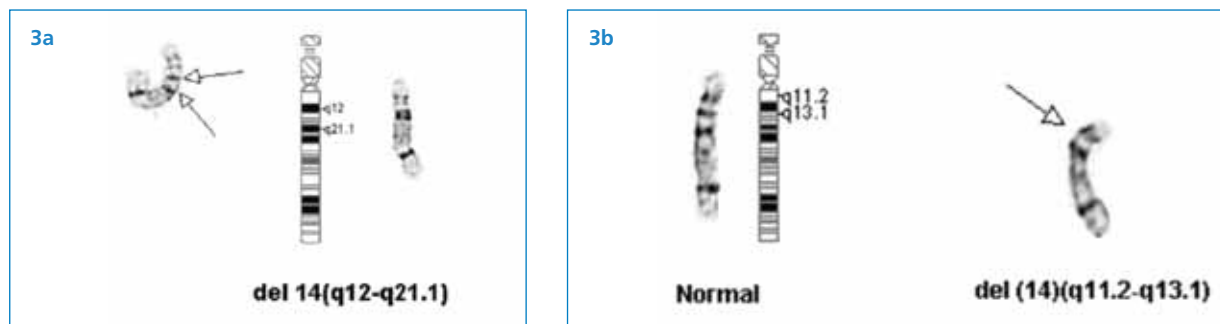
Respecto a la extensión de la delección, la determinación de los puntos de rotura en los casos publicados ha sido por bandas G al microscopio óptico, sin especificarse el nivel de bandas. En los dos casos que aquí se describen esa determinación se ha hecho con un nivel de más de 550 bandas. Según los resultados citogenéticos (Figura 4), se observa que 6 pacientes tenían una extensión de la delección correspondiente a los puntos 14q11.2q13; en tres pacientes sería entre 14q11.2q13.1 y en dos hermanas descritas Kodama [1990], que la delección era entre los puntos 14q12q13. En el resto de los casos las delecciones son diferentes entre sí.

En un estudio realizado por Kamnasaran [2001] para determinar la extensión molecular de las delecciones en 4 pacientes previamente descritos con delección 14q proximal [Shapira y cols., 1994. Grammatico y cols., 1994. Schuffenhauer y cols., 1999] y en 2 nuevos pacientes, observaron que 4 de ellos presentaban la delección de la región 14q11.2q13, mientras que los otros dos tenían delecciones distintas, sin que pudieran encontrar un fenotipo facial similar o una relación entre la extensión de la delección y la severidad de la expresión clínica. Además, Kamnasaran y cols. [2001] estudiaron también el origen parental del cromosoma 14 alterado, y no encontraron evidencias de Imprinting en esta región cromosómica.

Es importante destacar que el único caso, entre los 17 [Metha y cols., 1999], que presenta retraso del desarrollo psicomotor leve, sin microcefalia, con neuro-imagen del SNC normal y desarrollo pondo-estatural adecuado, corresponde a un niño con una delección 14q13.2q21.2, de localización más distal que el resto de los casos, y con la banda q13.1 conservada, que, sin embargo, está delecionada en todos los otros casos. En la banda 14q13 se han localizado varios genes importantes para el desarrollo embrionario. Estos genes son:

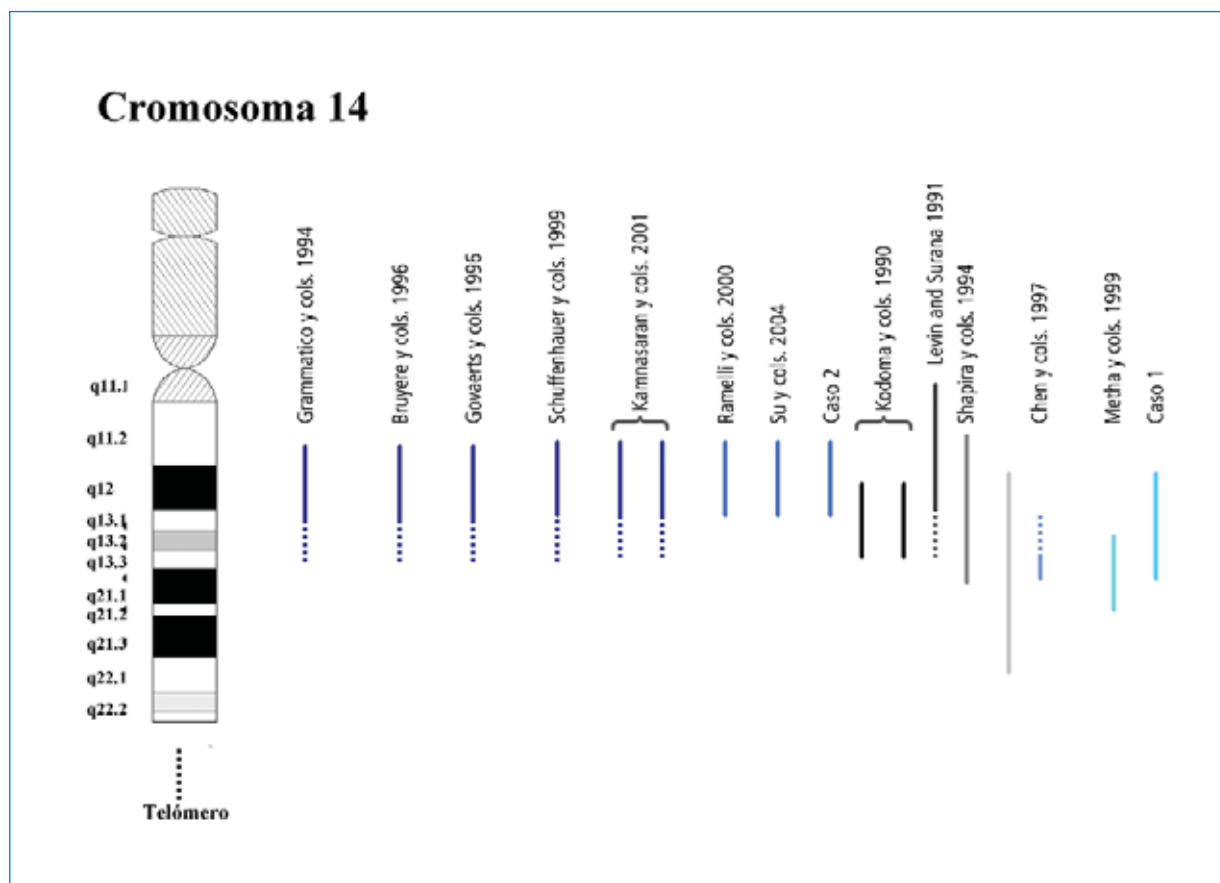
1. **El Gen TTF1** (factor de transcripción tiroidea 1. MIM 600635) actúa en el desarrollo y función tiroidea y pulmonar, así como en el desarrollo del cerebro ventral y de la pituitaria [Ikeda y cols., 1995; Kimura y cols., 1996]. Las alteraciones de la función tiroidea y el distress respiratorio presentes en algunos de estos pacientes con delección 14q proximal, podrían deberse a alteraciones de la expresión del gen TTF1. Por otro lado, en uno de los casos con delección 14q13q21.1 que fue diagnosticado prenatalmente de holoprosencefalia alobar y cebocefalia [Chen y cols. 1997], se demostró posteriormente [Devriendt, Chen and Fryns, 1998], me-

FIGURA 3



Ideograma del cromosoma 14 y cromosoma delecionado correspondiente al caso 1 (Figura 3a) y al caso 2 (Figura 3b). A la derecha de cada ideograma se muestra el cromosoma 14 normal, a la izquierda el cromosoma 14 delecionado.

FIGURA 4



Ideograma parcial del cromosoma 14 que muestra la región proximal, y esquema de barras de la extensión de las deleciones publicadas junto con las de los dos casos que presentamos.

TABLA 1
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS CASOS CON DELECIÓN PROXIMAL 14q

CASO	Sexo	RDPM	Alteración SNC	Microcefalia	Retraso del crecimiento	Alteración craneal	Reflujo gastro-esofágico	Distress respiratorio	Alteración tiroidea	Alteración articular	Alteración ocular	Alteración digestiva	Otras
Grammatico y cols. 1994 14q11.2q13	M	+		+	+	plagiocefalia der.	-	-	-	displasia cadera	-	-	criptorquidia
Govaerts y cols. + 1996 14q11.2q13	M	?	?	+	?	?	?	?	?	artrogriposis	?	?	diabetes insípida, riñón poliquístico
Bruyere y cols. 1996 14q11.2q13*		?	HPE	?	?	?	?	?	?	?	?	?	-
Schuffenhauer y cols. 1999 14q11.2q13	M	+	Agnesia cc, lis.IV, asimetría ventricular	+	+	?	+	-	TSH alta	pie calcáneo valgo	coloboma coriorretinal + ceguera central	disminución de peristalsis esofágica	fisura labiopalatina + FOP + Hipertermia central
Kannasaran y cols. 2001 14q11.2q13	F	+	Agnesia cc, paquigiria, hipoplasia hipofisiaria	+	+	cierre precoz de fontanela	+	+	-	-	-	alteración deglución	-
Kannasaran y cols. 2001 14q11.2q13	F	+	Agnesia cc, mielinización anormal	+	+	trigonocefalia + sinostosis coronal	+	+	TSH alta	-	nistagmus	alteración deglución	Hipertermia central
Ramelli y cols. 2000 14q11.2q13.1	M	+	Agnesia cc, mielinización anormal	+	+	+	-	+	-	-	-	estrabismo	-
Su y cols. 2004 14q11.2q13.1	F	+	Hipoplasia cc	+	+	sinostosis coronal	+	?	-	-	-	-	-
Caso 2 14q11.2q13.1	F	+	Hipoplasia cc	+	+	cierre precoz de fontanela	+	+	TSH transitoria	-	estrabismo	-	-
Kodoma y cols 1990 14q12q13.3	F	+	Atrofia cerebral, dilatación ventricular	+	+	-	-	+	+	-	-	-	sordera
Kodoma y cols 1990 14q12q13.3	F	+	Atrofia cerebral, dilatación ventricular	+	+	-	-	+	+	--	-	-	sordera
Levin and Surana 1991 14q11.1q13	F	+	HPE semioabar	?	?	?	-	?	?	-	-	-	-
Shapira y cols. 1994 14q11.2q21.1	F	+	Hipoplasia cc	+	+	fontanela abierta	+	-	-	-	-	-	disfunción oído medio + FOP
Shapira y cols. 1994 14q12q22	F	+	Hipoplasia cc	+	+	plagiocefalia izq.	-	-	-	pie equino + displasia cadera	-	-	fallece a los 14 meses
Chen y cols. 1997 14q13q21.1*	M	?	HPE + cebocefalia	+	?	?	?	?	?	?	?	?	-
Metha y cols. 1999 14q13.2q21.2	M	leve +	-	-	-	-	-	+	TSH alta	-	-	-	-
Caso 1 14q12q21.1	M	+	Hipoplasia cc	+	-	trigonocefalia	+	-	-	-	estrabismo	alteración deglución	-
TOTALES	14 / 17	14 / 17	14 / 17	14 / 17	11 / 17	8 / 17	8 / 17	6 / 17	6 / 17	5 / 17	4 / 17	4 / 17	4 / 17

* Diagnóstico prenatal; FOP= Foramen oval permeable; HPE = Holoprosencefalia; cc=cuerpo calloso; RDPM= Retraso de Desarrollo Psicomotor.

dante FISH (Fluorescence in Situ Hybridization), la delección del gen TTF1. Estos autores postularon que en esta región cromosómica debía existir un gen relacionado con la holoprosencefalia, ya que la alteración de línea media, sea en su forma severa como holoprosencefalia o en sus formas leves como la agenesia de cuerpo calloso, es un hallazgo frecuente en los casos con delección 14q proximal.

2. **Gen FOXG1:** (Human brain factor 1), tiene expresión restringida en neuronas corticales y en estructuras telencefálicas según se ha observado en embriones humanos de 21 semanas [Murphy y cols., 1994]. Además, en ratones homocigotos para el gen *Foxg1* ocurre hipoplasia de hemisferios cerebrales, reducción del tamaño del telencéfalo dorsal y agenesia de estructuras telencefálicas ventrales [Dou y cols., 1999; Huh y cols., 1999]. Por lo anterior, sería también uno de los genes candidatos para holoprosencefalia en humanos.
3. **Gen HNF3A:** (factor 3 de la activación nuclear del hepatocito), se ha observado que está implicado en el desarrollo del intestino alto y pulmón durante la embriogénesis del ratón [Overdier y cols., 1994]. Kamnasaran y cols. [2001], sugieren que este gen, junto con el TTF1, podría estar implicado en las alteraciones respiratorias y digestivas presentes en pacientes con delección 14q proximal.
4. **Gen PAX9:** Pertenecer a la familia de los genes PAX, de control del desarrollo, y fue localizado en esta banda [Stapleton y cols., 1993]. En un paciente con delección 14q11.2q13 se demostró la hemigocidad para este gen [Shuffeneuer y cols., 1999], y el paciente presentaba retraso del desarrollo psicomotor, fisura labiopalatina bilateral, coloboma coriorretinal bilateral, agenesia de cuerpo calloso, disminución del volumen cerebral por menor número de neuronas (Lisencefalia tipo IV), pie calcáneo valgo y dismorfias faciales inespecíficas. En ratones, el gen *Pax9* se expresa a nivel embrionario en el epitelio endodérmico de las bolsas faríngeas, en columna vertebral y en regiones restringidas de la cara y de las extremidades [Neubüser y cols., 1995]. Esto podría relacionarlo con las anomalías del paladar presentes en el paciente descrito por Shuffenhauer [1999]. Además también podría relacionarse con las alteraciones óseas descritas en otros pacientes (cierre precoz de suturas craneales, plagiocefalia, trigonocefalia), ya que se ha demostrado un rol de este gen en la esquelotogénesis craneofacial y de la cavidad oral [Peters y cols. 1997]. En ratas adultas se ha encontrado expresión de este gen en esófa-

go y lengua [Neubüser y cols., 1995], por lo que Kamnasaran y cols. [2001] postularon que también podría tener una función postnatal en el ser humano, pudiendo estar relacionado con las alteraciones de la peristalsis esofágica, las alteraciones de la deglución y el reflujo gastroesofágico presentes en los pacientes con deleciones de esta región.

5. **Genes FKHL1 y 2:** (factores de transcripción del tipo forkhead-like) juegan un papel aún no esclarecido en el desarrollo embrionario [Wiese y cols., 1995].

Por otra parte, un gen similar al gen **MBP** (proteína básica de mielina) podría encontrarse en esta región, ya que en un paciente con severo déficit neurológico, microcefalia, agenesia de cuerpo calloso y delección 14q11.2q13.1, se observaron importantes alteraciones de la mielinización [Ramelli y cols., 2000]. Otro paciente de los que aquí se comenta presenta también este signo [Kamnasaran y cols., 2001].

En neoplasias hematológicas se han descrito diversas alteraciones que involucran a la región 14q proximal. En esta región se localizan también los genes de los receptores de células T alfa y gamma, cuya alteración se ha encontrado en pacientes con leucemia linfocitaria. Además el locus para mielofibrosis está secuenciado en 14q13.

Entre las enfermedades monogénicas cuyos locus están descritos en la región cromosómica 14q proximal se encuentran: Sordera Autosómica Dominante Tipo 9 (DFNA9), Sordera Autosómica Recesiva Tipo 5 (DFNB 5), Displasia Arritmogénica Ventricular Derecha Tipo 3 (ARVD 3), Cardiomiopatía Hipertrófica Familiar (CHM1), Calcificación de los Ganglios Basales idiopática (BGC 1) y la Paraplejia Espástica Hereditaria AD (SPG3).

En resumen, la región proximal del cromosoma 14, especialmente la banda 14q13, tiene muchos genes que participan en el desarrollo embrionario, jugando un papel indispensable en la formación del SNC, pulmones, tiroides, intestino alto, esqueleto craneofacial y de extremidades. Los pacientes con hemigocosis de esta región presentan un fenotipo facial dismórfico muy variable, y diferentes malformaciones y problemas serios como los que hemos comentado. Es posible que la extensión del ADN perdido en cada caso sea responsable de la heterogeneidad fenotípica, pero también podrían influir el "background" genético de cada paciente, haploinsuficiencias de ciertos genes, e interacciones génicas, entre otros aspectos. Los estudios moleculares de esta región, permitirán ir determinando los distintos genes y sus vías de participación en el desarrollo embrionario, para poder establecer una relación genotipo-fenotipo.

Los estudios moleculares de los dos pacientes que hemos presentado, están pendientes.

Referencias

- Bruyere H, Favre B, Douvier S, Nivelon-Chevalier A, Mugnerete F. (1996). De novo interstitial proximal deletion of 14q and prenatal diagnosis of holoprosencephaly. *Prenat Diagn* 16:1659-1660.
- Chen CP, Lee CC, Chen LF, Chuang CY, Jan SW, Chen BF. (1997). Prenatal diagnosis of de novo proximal interstitial deletion of 14q associated with cebocephaly. *J Med Genet* 34:777-8.
- Devriendt K, Frys JP, Chen CP. (1998). Holoprosencephaly in deletions of proximal chromosome 14q. *J Med Genet* 35:612-615.
- Dou C-L, Li S, Lai E. (1999). Dual role of brain factor-1 in regulating growth and patterning of the cerebral hemispheres. *Cereb Cortex* 9:543-550.
- Govaerts L, Toorman J, Blij-Philipsen MVD, Smeets D. (1996). Another patient with a deletion 14q 11.2q13. *Ann Génét* 39:197-200.
- Grammatico P, de Sanctis S, di Rosa C, Cupilari F, del Porto G. (1994). First case of deletion 14q11.2q13: clinical phenotype. *Ann Génét* 37:30-32.
- Huh S, Hatini V, Marcus RC, Li SC, Lai E. (1992). Dorso-ventral patterning defects in the eye of BF-1 deficient mice associated with a restricted loss of shh expression. *Dev Biol* 211:53-63.
- Ikeda K, Shaw-White JR, Wert SE, Whitsett JA. (1996). Hepatocyte nuclear factor 3 activates transcription of thyroid transcription factor 1 in respiratory epithelial cells. *Mol Cell Biol* 16:3626-3636.
- Kamnasaran D, O'Brien P, Shuffenhauer S, Quarrell O, Lupski JR, Grammatico P, Ferguson-Smith MA, Cox DW. (2001). Defining the breakpoints of proximal chromosome 14q rearrangements in nine patient using flow-sorted chromosomes. *Am J Med Genet* 102:173-182.
- Kimura S, Hara Y, Pineau T, Fernández-Salguero P, Fox CH, Ward JM, González FJ. (1996). The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev* 10:60-69.
- Kodoma M, Kai Y, Sugino S, Inokuchi N, Miike T. (1990). Two siblings with interstitial deletion of chromosome 14 (46,XX,del(14)(q12q13.3). *No To Hattatsu* 22:61-65.
- Levin SW, Surana RB. (1991). Holoprosencephaly associated with 46,XX,del(14)(q11.1q13). *Am J Hum Genet* 49 (Suppl):269.
- Metha L, Cervantes C, Small K, Yenamandra A, Kodura P. (1999). Proximal deletion of chromosome 14q. *Am J Hum Genet* 65 (Suppl):351.
- Murphy DB, Wiese S, Burfeind P, Schumundt D, Mattei M-G, Schulz-Schaeffer W, Thies U. (1994). Human brain factor 1, a new member of the fork head gene family. *Genomics* 21:551-557.
- Neubüser A, Koseki H, Balling R. (1995). Characterization and developmental expression of Pax1, a paired box containing gene related to Pax1. *Dev Biol* 170:701-716.
- Overdier DG, Porcella A, Costa RH. (1994). The DNA-binding specificity of the hepatocyte nuclear factor 3/ forkhead domain is influenced by aminoacid residues adjacent to the recognition helix. *Mol Cell Biol* 14:2755-2766.
- Peters H, Neubuser A, Kratochwil K, Balling R. (1998). Pax9-deficient lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev* 12:2735-2747.
- Ramelli GP, Remonda L, Lovblad KO, Hirsiger H, Moser H. (2000). Abnormal myelination in a patient with deletion 14q11.2q13.1. *Pediatr Neurol* 23(2):170-172.
- Shapira SK, Anderson KL, Orr-Urtregar A, Craigen WJ, Lupski JR, Shaffer LG. (1994). De novo proximal interstitial deletions of 14q: cytogenetic and molecular investigations. *Am J Med genet* 52:44-50.
- Shuffenhauer S, Leifheit H-H, Lichtner P, Peters H, Murkern J, Emmrich P. (1999). De novo deletion (14)(q11.2q13) including PAX9: clinical and molecular findings. *J Med Genet* 36:233-236.
- Stapleton P, Weith A, Urbanek P, Kozmik Z, Busslinger M. (1993). Chromosomal localization of seven PAX genes and cloning of a novel family member, PAX-9. *Nat Genet* 3:292-298.
- Su PH, Chen SJ, Lee IC, Wang KL, Chen JY, Hung HM, Lee CF. (2004). Interstitial deletion of chromosome 14q in a Taiwanese infant with microcephaly. *J Formos Med Assoc*. 103(5):385-387.
- Wiese S, Murphy DB, Schlung A, cols. (1995). The genes for human brain factor 1 and 2, members of the fork head gene family, are clustered on chromosome 14q. *Biochem Biophys Acta* 1262:105-112.

ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS REGISTRADOS EN EL ECEMC

E. Bermejo¹, J. Mendioroz¹, L. Cuevas¹, F. López¹, E. Rodríguez-Pinilla¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

¹ ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. ² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Summary

Title.- Clinical-epidemiological aspects of newborn infants with congenital anomalies registered through the ECEMC.

Data gathered by the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) during the period 1980-2003 have been analyzed to study some clinical aspects of congenital anomalies through an epidemiological point of view. Data of the ECEMC correspond to a consecutive series of newborn infants with congenital anomalies detected during the first 3 days of life. A total of 1,941,742 newborns were surveyed, and 31,646 (1.63%) of them presented with congenital anomalies. Malformed infants were distributed by clinical presentation as isolated, multiply malformed or syndromes, and some other subgroups were also established, according to our own classification system [Martínez-Frías et al, 2002: Rev Dismor Epidemiol V(1):2-8], based on the most modern dysmorphic concepts. The 3 forms of clinical presentation are significantly decreasing along the time, mostly as a result of the impact of prenatal detection of anomalies and further interruption of some affected pregnancies. We also studied the distribution by clinical presentation of 17 selected defects. Those defects were selected because of their relatively high frequency at birth, or due to the high morbidity/mortality that they bear, and because their frequency at birth is also monitored in other countries and it would permit comparisons if necessary. A high clinical heterogeneity is common, as most of them appear in any clinical presentation. Some, such as gastroschisis, hypospadias, anencephaly, spina bifida, cleft lip, or diaphragmatic hernia, tend to present more frequently in their isolated form, while other, such as anophthalmia/microphthalmia, abdominal wall defects and bilateral renal agenesis, are usually associated to other anomalies. We performed the etiologic distribution of infants with congenital anomalies, and showed the different types of syndromes identified in the ECEMC and their gene map location, based on the OMIM database, also estimating their minimal prevalence at birth, based on our data.

We underline the relevance of clinical analysis of malformed infants in order to organize homogeneous groups to which the epidemiological techniques can be applied. For these purposes, it is crucial a fluent contact between clinicians and epidemiologists, to enhance possibilities of statistical findings being also clinically relevant. At present, this is even more important to conduct molecular studies on specific groups of patients for investigating the causes of congenital defects.

Introducción

Entra dentro de toda lógica que los estudios epidemiológicos sean efectuados por especialistas en Epidemiología y los estudios clínicos por especialistas en clínica. Sin embargo, si siempre ha sido útil la comunicación entre ambos tipos de especialistas, en el estado actual de los conocimientos en el área de la biomedicina, esa interconexión es imprescindible, aunque en muchos casos resulte difícil o incluso imposible. Es relativamente común que los epidemiólogos reciban una serie de datos procedentes de diversos tipos de registros (datos de historias clínicas, estadísticas de servicios especializados, estadísticas hospitalarias, etc.), a veces ya elaborados, y dispuestos para ser analizados. Ello implica que, con frecuencia, a partir del trabajo de los clínicos se generan una serie de datos, en cuya selección

y elaboración no han participado los epidemiólogos y, por tanto, no se han podido tener en cuenta ciertos requerimientos de los estudios epidemiológicos. Esto supone que, a pesar del esfuerzo de los epidemiólogos, no se pueda obtener el máximo rendimiento del trabajo y la experiencia de los clínicos, condicionados en muchas ocasiones por la presión asistencial. De forma análoga, no es infrecuente que los clínicos refieran cierta insatisfacción al no encontrar respuesta en los estudios epidemiológicos a muchas de las preguntas que surgen en su práctica diaria. En consecuencia, no pueden ejercer con el máximo aprovechamiento la pretendida medicina basada en la evidencia, precisamente por falta de evidencias, debido a una deficiente comunicación con los epidemiólogos.

En el ECEMC siempre hemos sido conscientes de la importancia de una conexión operativa entre clínicos y epide-

miólogos, y de la trascendencia de la comunicación entre ambos tipos de especialistas. Por esta razón, el grupo del ECEMC es multidisciplinario y buena parte del trabajo se centra en el estudio de los aspectos clínicos de los niños con anomalías congénitas, no con meros fines diagnósticos o taxonómicos, sino con objeto de crear una buena base clínica que incremente el rendimiento de los estudios epidemiológicos encaminados a esclarecer las causas por las que se altera el desarrollo prenatal dando lugar a los defectos congénitos.

En aplicación de los principios expresados en el párrafo anterior, hemos establecido una serie de grupos de niños con anomalías congénitas, en base a su homogeneidad desde el punto de vista clínico, de modo que sea posible analizar sus características epidemiológicas para tratar de averiguar si éstas nos permiten también diferenciar unos grupos clínicos de otros. A partir de esas diferencias, a veces se puede iniciar la investigación y el conocimiento de las causas.

El proceso de organización de grupos clínicos homogéneos, cuya utilidad intuíamos hace ya varias décadas, en el momento actual, por ejemplo, sabemos que es un paso fundamental para la investigación de las bases moleculares de los defectos congénitos. Mostraremos a lo largo de este capítulo una actualización de los resultados globales del análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC, que constituye parte de la sistemática del grupo y que ya hemos venido analizando en ediciones anteriores del Boletín.

Material y Métodos

El ECEMC es un programa de investigación clínica y epidemiológica sobre los defectos congénitos [Martínez-Frías, 2003], basado en un sistema permanente de registro de niños recién nacidos con anomalías congénitas. Fue creado en Abril de 1976 y, desde entonces hasta Diciembre de 2003, que es el último año analizado, ha controlado un total de 2.073.531 recién nacidos vivos (RNV), de los que 33.398 (1,61%) presentaban defectos congénitos detectados durante los 3 primeros días de vida. En Enero de 1980 se inició la recogida de datos sobre recién nacidos muertos (RNM) y, desde entonces hasta Diciembre de 2003, se controlaron un total de 12.190 RNM, de los que 605 (4,96%) fueron malformados. Por tanto, el estudio de los datos sobre el total de recién nacidos (sean éstos nacidos vivos, o muertos prenatalmente) es posible en el ECEMC desde 1980. Hasta Diciembre de 2003, controlamos un total de 1.941.742 neonatos (RNV+RNM), de los que 31.646 (1,63%) presentaron defectos congénitos.

La metodología del ECEMC en lo que respecta al análisis clínico consta de múltiples fases, todas ellas so-

metidas a los pertinentes controles de calidad. Podemos resumir el proceso de la siguiente forma:

- 1) Los médicos que voluntariamente colaboran con el ECEMC desde los hospitales participantes en el mismo (integrando el Grupo Periférico del ECEMC), efectúan una **descripción clara y detallada de todos los defectos** que presenta cada niño, sean mayores, menores o leves. Rellenan también el resto de cuestiones incluidas en los protocolos del ECEMC, referentes a datos demográficos, datos de la historia familiar, historia obstétrica y exposiciones de todo tipo durante el embarazo, e incluso previas al mismo.
- 2) Esos mismos médicos **documentan la descripción verbal de los defectos, con imágenes y resultados de los estudios complementarios** realizados a cada paciente.
- 3) A partir de este punto, el trabajo se lleva a cabo en el Grupo Coordinador del ECEMC, comenzando con la **codificación detallada de todos y cada uno de los defectos** presentes en cada recién nacido. Para ello se utiliza una versión modificada (con el fin de aumentar su especificidad) de la octava versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-8).
- 4) En una fase posterior se efectúa el **análisis dismorfológico** de los defectos de cada niño para tratar de identificar la posible patogenia y los distintos errores de la morfogénesis, que también han de ser codificados.
- 5) Seguidamente **se analiza la historia familiar y prenatal**, para intentar encontrar las posibles causas genéticas o ambientales del cuadro clínico que presenta cada niño.
- 6) Simultáneamente, se lleva a cabo una **valoración global de los defectos y estudios complementarios**, incluyendo el estudio citogenético de alta resolución y molecular si procede, para tratar de identificar algún síndrome génico conocido, cromosómico o, incluso, algún nuevo síndrome.
- 7) Si después de las fases anteriores no se llega a determinar ninguna causa, se solicitan al Grupo Periférico la información y pruebas complementarias precisas para llegar a un diagnóstico y el niño se incluye, al menos temporalmente hasta que se pueda disponer de más información, en el grupo de casos de causa desconocida.

En cuanto al **análisis dismorfológico**, al que hacíamos referencia en el punto 4 anterior, en primer lugar, definimos tres grandes grupos de presentación clínica: Aislados, Poli-malformados y Síndromes. En segunda instancia, tratamos de reconocer, dentro de esos 3 grandes grupos de presentación clínica, los distintos errores de la morfogénesis, que

también son codificados utilizando un sistema propio de codificación creado en el ECEMC [Martínez-Frías y cols., 1991; Martínez-Frías y Urioste, 1994; Martínez-Frías y cols., 2002] teniendo en cuenta los más modernos conceptos de los errores de la morfogénesis. En la edición anterior del Boletín del ECEMC describimos exhaustivamente los subgrupos clínicos establecidos [Bermejo y cols., 2003]. No obstante, para aquellos menos familiarizados con la metodología de análisis clínico del ECEMC, resumimos a continuación las características de dichos grupos y subgrupos:

— *Aislados*: niños con un único defecto, o si el resto de los defectos presentes en el niño son secundarios a un defecto primario. Dentro de este grupo pueden distinguirse varios tipos:

- *Aislados en sentido estricto*: niños con un sólo defecto. Por ejemplo, un niño que presente exclusivamente labio leporino. Para describir algunos defectos, se emplean varios códigos (por ejemplo para describir un defecto por reducción de extremidades que afecte al húmero y al radio), pero estos niños, como es lógico, se considera igualmente que tienen un defecto aislado.
- *Secuencias malformativas*: el niño presenta un cuadro de múltiples defectos congénitos, y todos son secundarios o derivados de una única *malformación* que dio lugar al resto en forma secuencial. Por tanto, ese niño tiene un único defecto, y debe ser considerado como aislado, aunque secundariamente ese defecto haya dado lugar a otro/s. Sería el caso, por ejemplo, de un niño con espina bífida que da lugar, secundariamente, a hidrocefalia y pies zambos.
- *Secuencias deformativas*: el recién nacido presenta exclusivamente *deformaciones*, que pueden ser de *causa extrínseca conocida* (por ejemplo, útero bicornue en la madre), de *causa intrínseca* (por ej., debidas a amnioplasia), o de *causa desconocida*.
- *Secuencias disruptivas*: el niño presenta un cuadro de defectos secundarios a una *disrupción* o destrucción de estructuras que habían tenido un desarrollo previo normal. Es decir, que sobre un embrión o feto bien desarrollado actúa un determinado factor (por ejemplo, bridas amnióticas) desencadenando la destrucción de sus tejidos o estructuras.

— *Polimalformados*: niños con múltiples anomalías que no forman parte de un síndrome conocido, ni son producidas secuencialmente a partir de un único defecto primario. Dentro del cuadro clínico de los niños con múltiples defectos congénitos, se pueden distinguir diversas categorías de defectos. Estas son:

- *Defectos de Zona de Desarrollo (DZD)*: en esta categoría se incluye un conjunto de defectos que son derivados de la alteración de lo que se denomina "Zona

de Desarrollo". La *zona de desarrollo* se define como una parte autoorganizativa del embrión en la que el desarrollo está espacialmente coordinado, temporalmente sincronizado, y es epimórficamente jerárquico (sus características fueron definidas en un trabajo publicado en el Boletín del ECEMC [Martínez-Frías y cols., 2002]).

- *Asociaciones de Alta Frecuencia (AAF)*: son grupos de defectos que, sin constituir un único defecto politépico, una secuencia o un síndrome, y sin tener entre sí, por tanto, una relación patogénica o causal conocida, tienden a aparecer asociados con una frecuencia mayor de la que cabría esperar por azar.
- *Complejos malformativos*: tradicionalmente conocidos como "Espectros", son cuadros clínicos que en algún momento fueron considerados separadamente y que, seguramente, no representan más que distintos grados o manifestaciones de un error común o similar en la morfogénesis, que afecta a diversas estructuras anatómicas que han mantenido cierta proximidad geográfica durante el desarrollo embrionario. En la actualidad están reconocidos, por ejemplo, el complejo óculo-facio-aurículo-vertebral, o el complejo hipoglosia-hipodactilia.

— *Síndromes*: se trata de un conjunto de defectos que generalmente afectan a sistemas distintos, que constituyen cuadros clínicos similares y que se supone que están patogénica y etiológicamente relacionados entre sí. Normalmente los síndromes se clasifican atendiendo a su etiología.

El objetivo que se pretende con todos los análisis descritos es llegar a un *diagnóstico etiológico* en cada niño, intentando conocer también la posible patogenia y tratando de determinar en qué momento del desarrollo ocurrió la alteración del mismo. Dicho diagnóstico, como ya hemos indicado, no tiene únicamente un carácter taxonómico, sino que determina el establecimiento empírico de la posible evolución del niño y ayuda a decidir la actitud médica a seguir. Por otra parte, es fundamental para informar correctamente a los padres, incluyendo además del pronóstico y potencial tratamiento del niño, el riesgo de repetición en futuras gestaciones de la misma pareja, posibilidades de detección e intervención precoz, posibles pautas preventivas, el riesgo de transmisión del defecto a la siguiente generación del afectado y el riesgo de que los hijos sanos de la pareja puedan transmitir la alteración a su descendencia.

Resultados y Comentarios

A lo largo de este capítulo, vamos a estudiar los niños con defectos congénitos registrados en el ECEMC, anali-

zando el tipo de presentación clínica de los defectos, sus causas y los tipos de síndromes identificados. Estudiaremos también cuál ha sido la evolución de esos tipos a lo largo del tiempo. Hay que destacar que todo ello es posible por una característica fundamental del ECEMC, y es que recoge información sobre una serie consecutiva de casos. Ello significa que tales casos no están seleccionados, como podría ocurrir, por ejemplo, con los datos obtenidos en servicios o centros a los que son referidos los pacientes afectados para recibir una atención especializada. El problema en esos centros o servicios es que están sometidos a una serie de

sesgos que limitan o imposibilitan los estudios epidemiológicos, porque generalmente reciben los casos más graves y, además, no registran los que han fallecido previamente. Por el contrario, los datos del ECEMC proceden de una muestra representativa de la población, con lo que los resultados de su estudio son extrapolables a dicha población.

En la Tabla 1 mostramos la distribución de todos los niños con defectos congénitos registrados a partir de Enero de 1980 hasta Diciembre de 2003, en los 3 grupos principales de presentación clínica que hemos definido en el apartado de Material y Métodos (aislados, polimalformados y síndromes). Además, dentro de esos 3 grupos principales, hemos establecido varios subgrupos, teniendo en cuenta los diversos errores de la morfogénesis identificados. Con respecto a los datos expresados en la Tabla 1, queremos destacar lo siguiente:

- 1º. La forma aislada es la presentación clínica más frecuente de los defectos congénitos al nacimiento, ya que el 70,92% de los niños registrados en el período estudiado tenían defectos aislados o procesos secuenciados en los que una única alteración del desarrollo ha dado lugar a varios defectos. El 29,08% restante son, por tanto, niños con múltiples defectos congénitos, pero en algunos de ellos hemos podido identificar diversos síndromes, concretamente en el 12,55% del total de niños registrados.
- 2º. Entre el total de 22.444 niños con defectos "aislados", 1.176 (es decir, el 5,24% de ese total de niños con defectos aislados) presentaban secuencias malformativas (que representan el 3,72% del total de niños con defectos congénitos, tal como se indica en la Tabla 1). El 1,14% de los 22.444 niños con defectos aislados tenían secuencias deformativas (174 niños con secuencias deformativas de causa extrínseca, 6 niños con secuencias deformativas de causa intrínseca y los 75 restantes con procesos deformativos de causa desconocida), y un porcentaje similar de ese total (1,16%) tenían defectos producidos como consecuencia de un proceso disruptivo (que representan el 0,82% del total de 31.646 niños con defectos congénitos).
- 3º. Dentro del grupo de 5.229 niños polimalformados en los que no ha sido posible identificar ningún síndrome, prácticamente la mitad, concretamente 2.465 (47,14%) eran polimalformados en sentido estricto, es decir, niños cuyas manifestaciones clínicas no encajan en un único tipo de error de la morfogénesis, representando el 7,79% del total de niños con defectos congénitos (Tabla 1).
- 4º. También en el grupo de niños polimalformados, hay que subrayar la importancia de un subgrupo al que a veces no se concede toda la trascendencia que me-

TABLA 1

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

GRUPOS	PERÍODO 1980 - 2003	
	Nº	%
 AISLADOS		
Sólo un defecto-un código	19712	62,29
Un defecto-varios códigos	1040	3,29
Secuencias malformativas	1176	3,72
Secuencias deformativas		
causa extrínseca	174	0,55
Secuencias deformativas		
causa intrínseca	6	0,02
Secuencias deformativas		
causa desconocida	75	0,24
Procesos disruptivos	261	0,82
Total Aislados	22444	70,92
 POLIMALFORMADOS		
Varios defectos menores	769	2,43
Defectos de zona de desarrollo (DZD)	1888	5,97
Asociaciones de alta frecuencia	17	0,05
Complejos malformativos	90	0,28
Polimalformados en sentido estricto	2465	7,79
Total Polimalformados	5229	16,52
 SÍNDROMES		
Embriofetopatías	186	0,59
Cromosómicos	2818	8,90
Autosómicos dominantes	277	0,88
Autosómicos recesivos	273	0,86
Ligados al X dominantes	18	0,06
Ligados al X recesivos	11	0,03
De Gen contiguo-microdelección	57	0,18
Secuencias repetitivas de ADN	15	0,05
Génicos de etiología desconocida	215	0,68
De etiología desconocida	103	0,33
Total de Síndromes	3973	12,55
TOTAL NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS	31646	100.-

rece, y es el de los *niños con varios defectos menores* (que representa el 2,43% de los niños con defectos congénitos, y el 14,71% de los niños con múltiples defectos en los que no se ha reconocido ningún síndrome). Su importancia radica, por una parte, en el hecho de que muchos síndromes sólo presentan defectos menores entre sus manifestaciones características y es la evolución la que determina luego el diagnóstico, y por otra, en que dichos defectos menores pueden ser indicio de un desarrollo prenatal alterado que puede afectar a diversos órganos o estructuras (aunque al nacimiento apenas sea manifestado), e incluso al desarrollo intelectual posterior. Por tanto, es un grupo de niños que ha de ser sometido a un estrecho seguimiento para detectar precozmente cualquier desviación o retraso en el desarrollo postnatal.

5°. En cuanto a los síndromes, el grupo más numeroso es el de los síndromes cromosómicos, lo cual es lógico, ya que de los 2.818 niños en los que se ha identificado alguna alteración cromosómica (numérica o estructural), 2.313 (82,08%) tenían síndrome de Down (trisomía 21). Pero aparte del síndrome de Down, existen otras alteraciones numéricas, aunque sean menos frecuentes y, por otra parte, dado que en el ECEMC se realiza cariotipo de alta resolución (alrededor de 850 bandas) y con diferentes técnicas de FISH cuando procede, es posible detectar un gran número de alteraciones estructurales.

6°. Destacamos también entre los síndromes el subgrupo de las "embriofetopatías", o cuadros clínicos producidos por la acción de algún teratógeno conocido, y que representan el 4,7% del total de síndromes, o el 11,20% de dicho total si excluimos los casos con síndrome de Down.

7°. Un subgrupo de síndromes que van siendo cada vez más importantes es el de los síndromes de microdelección, porque su detección se ha ido haciendo progresivamente más sencilla y frecuente, a medida que se ha ido incrementando el número y la calidad de las sondas moleculares disponibles. Lógicamente, es de esperar que dicho incremento sea cada vez más notable.

En la Gráfica 1 mostramos la evolución a lo largo del tiempo de las 3 formas principales de presentación clínica. Todas ellas comparten la tendencia decreciente (estadísticamente significativa) de sus frecuencias al nacimiento, aunque el descenso es de intensidad diferente para los tres grupos, siendo mucho más notable para los defectos aislados, lo cual es lógico, ya que, como hemos indicado, son los más frecuentes. Consideramos que esos descensos son atribuibles, fundamentalmente, al impacto de las interrupciones

voluntarias del embarazo (IVEs) tras la detección prenatal de alteraciones en el feto. No obstante, aunque en mucho menor medida, también puede estar influyendo la mayor cultura sanitaria de la población, que favorece el ejercicio de ciertas medidas preventivas que son relativamente conocidas. Sin embargo, en la Gráfica 2 se puede apreciar cuál ha sido la distribución anual de la prevalencia de recién nacidos que presentan algún defecto blastogénico (producido durante los primeros 28 días del desarrollo tras la concepción). Al ser alteraciones que se producen en momentos tan precoces, en los que tienen lugar importantes procesos, suelen ser defectos graves y ello facilita su detección prenatal. Por tanto, el hecho de que su prevalencia haya ido disminuyendo de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, como queda patente en la Gráfica 2, se puede explicar principalmente por el impacto de la interrupción de un cierto número (cada vez mayor) de gestaciones en las que se observa que el feto tiene algún defecto blastogénico.

En la Tabla 2 hemos detallado la distribución por tipo de presentación clínica de 17 defectos congénitos seleccionados. Para su selección hemos tenido en cuenta los siguientes criterios: su frecuencia relativamente elevada al nacimiento, la alta morbi-mortalidad que provocan y el hecho de ser también objeto de vigilancia en registros de defectos congénitos de otros países. Para cada defecto, figura en la

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

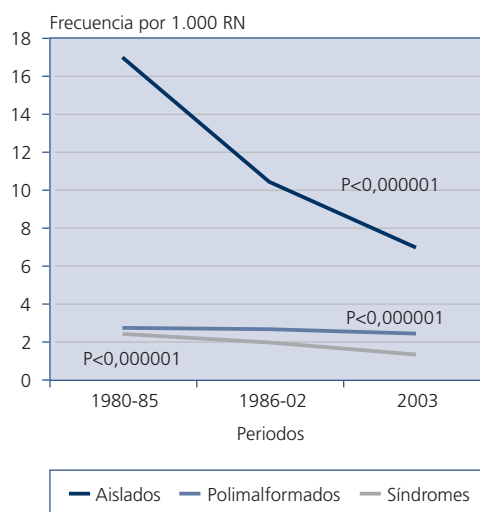


tabla el número de casos con cada tipo de presentación clínica, y el porcentaje que dicho número representa con respecto al total de casos con cada defecto (que figura en la última columna). Por ejemplo, del total de 877 casos con fisura del paladar registrados en el período analizado, 406 (46,3%) presentaban el defecto aislado, en 153 casos (17,4% del total) el defecto era secundario a otra alteración primaria del desarrollo (micrognatia en la mayoría de ellos), 209 casos (23,8%) eran niños polimalformados en los que no se pudo reconocer ningún síndrome, y los 109 casos restantes (12,4%) tenían algún síndrome conocido. Sobre dicha Tabla 2 queremos hacer los siguientes comentarios:

- 1°. La mayoría de los defectos estudiados presenta una gran *heterogeneidad en cuanto al tipo de presentación clínica*, puesto que se pueden observar tanto en su forma aislada como asociados a otros defectos.
- 2°. Algunos defectos parece que tienen una mayor *tendencia a presentarse aislados*. Es el caso de la gastrosquisis (el 93,8% de los casos son aislados), el hipospadias (89,8%), la anencefalia (88,5%), la espina bífida (76,9%), el labio leporino con o sin paladar hendido (72,8%), y la hernia diafragmática (67,3%). Es muy importante conocer esta tendencia de los defectos a presentarse aislados, ya que si prenatalmente se detecta alguno de ellos, sobre todo los primeros que he-

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

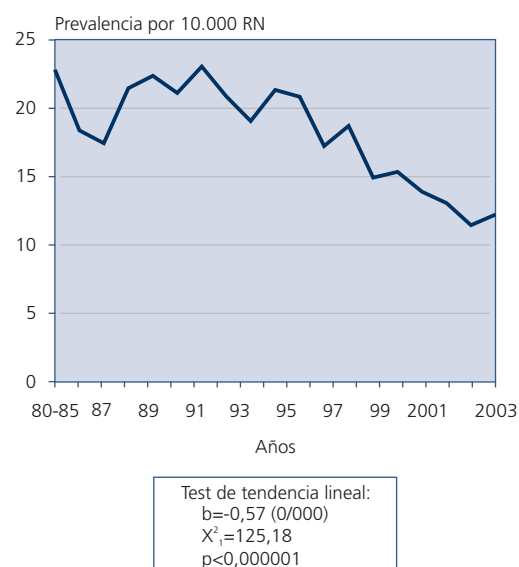


TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA
(AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES). PERIODO: 1980 - 2003

MALFORMACIÓN	AISLADOS(a)		SECUNDARIOS		POLIMALFORMADOS		SÍNDROMES		TOTAL (b)
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Anencefalia	277	88,5	1	0,3	31	9,9	4	1,3	313
Espina bífida	463	76,9	0	0,0	110	18,3	29	4,8	602
Encefalocele	58	46,0	1	0,8	38	30,2	29	23,0	126
Hidrocefalia	149	20,2	160	21,7	271	36,7	159	21,5	739
Anoftalmía o microftalmía	33	9,6	5	1,5	193	56,1	113	32,8	344
Anotia/Microtia (c)	167	58,2	0	0,0	98	34,1	22	7,7	287
Fisura paladar	406	46,3	153	17,4	209	23,8	109	12,4	877
Labio leporino ± fis. Paladar	764	72,8	2	0,2	177	16,9	107	10,2	1050
Atresia/estenosis de esófago	202	53,2	0	0,0	135	35,5	43	11,3	380
Hernia diafragmática	239	67,3	1	0,3	96	27,0	19	5,4	355
Atresia/estenosis de ano/recto	182	43,1	8	1,9	192	45,5	40	9,5	422
Hipospadias	2760	89,8	0	0,0	261	8,5	54	1,8	3075
Onfalocele	97	45,8	0	0,0	74	34,9	41	19,3	212
Gastrosquisis	76	93,8	0	0,0	5	6,2	0	0,0	81
Reducción extremidades	565	47,2	39	3,3	378	31,6	215	18,0	1197
Defecto de la pared corporal (d)	0	0,0	5	14,3	30	85,7	0	0,0	35
Agnesia renal bilateral	27	32,9	2	2,4	49	59,8	4	4,9	82

(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".

mos mencionado, lo más probable es que el feto no presente otros defectos asociados, y este dato puede ser de gran ayuda para los padres en la decisión que deben tomar.

3°. Con respecto a los *defectos producidos secundariamente* a otras alteraciones primarias del desarrollo prenatal, los más frecuentes, entre los seleccionados para confeccionar la Tabla 2, son los siguientes: la hidrocefalia (es secundaria, fundamentalmente a espina bífida, en el 21,7% de los casos) y la fisura del paladar (es secundaria, generalmente a micrognatia, en el 17,4% de los casos). Estos datos también son útiles en el área del diagnóstico prenatal, puesto que si ecográficamente se detecta alguno de los defectos que pueden producirse secundariamente a uno primario, debe realizarse el despistaje del defecto primario. Análogamente, si se detecta alguno de los defectos primarios debe pensarse en los posibles defectos secundarios para tratar de confirmar o descartar su presencia o, en caso de que puedan aparecer en etapas posteriores de la gestación, programar nuevos controles para observar la evolución y facilitar su detección precoz.

4°. Entre los defectos que estamos analizando en la Tabla 2, los que tienden a presentarse con mayor frecuencia *asociados a otras alteraciones del desarrollo prenatal*, en cuadros polimalformativos o sindrómicos, son la anoftalmía/microftalmía (que se presenta asociada en el 88,9% de los casos), los defectos de la pared corporal excluyendo onfalocelo y gastrosquisis (con un 85,7% de los casos asociados a otros defectos) y la agenesia renal bilateral (64,7%). Estos datos también son importantes, porque siempre que se detecte su presencia en un feto o en un recién nacido, dado que es muy probable que existan otros defectos asociados, se debe tratar de confirmar o descartar la presencia de esos posibles defectos concomitantes.

5°. Los únicos defectos, entre los 17 que figuran en la Tabla 2, para los cuales no se ha diagnosticado ningún niño con algún síndrome son: la gastrosquisis y los defectos de la pared corporal. En el caso de otros defectos, como la anencefalia o el hipospadias, su presencia en síndromes (en el 1,3% y 1,8% del total de casos, respectivamente) es un hecho muy poco usual.

A modo de conclusión, con respecto al estudio del tipo de presentación clínica de los defectos congénitos, podemos destacar que el hecho de estar basado dicho estudio en una muestra no seleccionada de casos, que incluye tanto defectos mayores como menores y leves, permite conocer la tendencia de cada defecto a presentarse aislado o asociado a otras alteraciones del desarrollo prenatal. Como

hemos ido mostrando, estos datos son de gran importancia en el área del diagnóstico prenatal, ya que se puede informar a los padres acerca de la probabilidad de que el defecto detectado sea el único en su hijo, o de que por el contrario pueda encontrarse formando parte de un cuadro de múltiples defectos congénitos, lo cual, sin duda, va a condicionar la decisión de los padres con respecto a la continuación del embarazo. De este modo pueden decidir en base a datos empíricos, y no en base a miedos infundados. Dichos datos, además, proporcionan a los profesionales una plataforma de conocimiento en el que apoyarse para evitar la práctica de una "medicina defensiva".

En la Tabla 3 mostramos la distribución etiológica (por causa) de todos los niños recién nacidos con defectos congénitos que han sido registrados en el ECEMC en el período analizado en esta edición del Boletín (Enero de 1980 a Diciembre de 2003). Hemos establecido los 4 grandes grupos etiológicos que se consideran normalmente en este tipo de estudios: etiología genética, ambiental, multifactorial, y causa desconocida en sentido estricto. Los 2 primeros han sido divididos a su vez en subgrupos etiológicos más concretos y homogéneos. En el grupo de etiología ambiental, uno de los subgrupos se denomina "Otros", y en él se encuentran incluidos los niños que presentan cuadros deformativos de origen extrínseco conocido (por ejemplo, compresión intrauterina por tener la madre útero bicorne). Hay varios aspectos destacables en los datos que incluimos en la Tabla 3:

1°. Tanto las cifras concernientes a los niños en los que hemos considerado que los defectos que presentan tienen una causa genética, como las referidas a los niños cuyas anomalías tienen origen ambiental, deben ser contempladas como *estimaciones mínimas de la frecuencia real* con la que se producen dichos cuadros clínicos. Ello es debido a que hay niños incluidos en el grupo de casos de "etiología desconocida", en los que no se ha podido llegar a un diagnóstico definitivo por no disponer de algún estudio complementario necesario para ello (cariotipo, radiología, necropsia, etc.), o información sobre su evolución, aunque sus manifestaciones clínicas sean muy sugerentes de diagnósticos determinados, sobre todo en los casos correspondientes a los primeros años de funcionamiento del Programa. Por otra parte, dado que aún se está realizando el estudio de algunos de los niños nacidos más recientemente, en la medida en que se vaya finalizando el mismo, se irán incrementando un poco más los grupos de etiología conocida. Además, teniendo en cuenta que la proporción de gestaciones que se están interrumpiendo tras la detección prenatal de defectos congénitos es cada vez mayor, y

TABLA 3

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

CAUSAS	PERIODO 1980 - 2003	
	Nº	%
GENÉTICA		
Autosómica dominante	1688	5,33
Autosómica recesiva	571	1,80
Gen contiguo-microdelección	57	0,18
Sínd. Secuencias rep. de ADN	15	0,05
Otras etiologías génicas	1319	4,17
Cromosómica	2818	8,90
Total de causa genética	6468	20,44
AMBIENTAL		
Alcohol	42	0,13
Diabetes(*)	46*	0,15
Infecciones	28	0,09
Medicamentos(*)	71*	0,22
Otros factores ambientales	190	0,60
Total de causa ambiental(*)	376*	1,19
MULTIFACTORIAL	6785	21,44
CAUSA DESCONOCIDA	18017	56,93
GRAN TOTAL	31646	100.-

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

que dichos casos no están contabilizados en esta tabla, puesto que no llegaron a nacer, la frecuencia registrada al nacimiento es menor que la esperada.

- 2º. El porcentaje de casos de etiología desconocida es algo mayor que el de causa conocida, como suele ocurrir en los estudios sobre las causas de los defectos congénitos en series de casos no seleccionadas.
- 3º. El grupo etiológico más frecuente es el de origen genético (bien sea génico o cromosómico), que representa el 20,44% del total de niños con defectos congénitos. Este grupo incluye, no sólo los síndromes genéticos, sino también los defectos congénitos aislados que se producen por alteraciones mendelianas. Dentro de ese grupo, el subgrupo más frecuente es el de causa cromosómica (en el 8,90% de los niños con defectos congénitos se observó alguna alteración cromosómica, lo que representa el 43,57% de los niños con cuadros clínicos de origen genético). Entre los 2.818 niños con cromosomopatías, como hemos indicado, la más frecuente es la trisomía 21 (síndrome de Down), de la que hemos identificado 2.313 casos

(82,08% del total de casos en los que se ha observado alguna alteración cromosómica). Si excluimos los casos con síndrome de Down, el de origen cromosómico es el tercer subgrupo etiológico (sólo superado numéricamente por los cuadros de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva) dentro del grupo de causa genética.

- 4º. En cuanto a los casos de origen ambiental, representan el 1,19% del total de niños con defectos congénitos registrados en el período estudiado. En este sentido, sería de esperar, por una parte, que aumentara el porcentaje de casos de causa ambiental en la medida en que se vayan conociendo nuevos teratógenos como resultado de la investigación. Pero, por otra parte, el hecho de conocer que una sustancia o un factor es teratogénico, permite adoptar medidas preventivas (evitando o limitando la exposición en momentos susceptibles), y programar los estudios pertinentes de diagnóstico prenatal. Si se puede evitar la exposición, se impide así que se altere el desarrollo intrauterino, y si no se puede evitar dicha exposición y ésta da lugar a alteraciones en el feto, los padres pueden decidir acerca de la continuación o no de la gestación. En cualquier caso, el resultado es que el porcentaje de casos de causa ambiental podría incluso disminuir, o al menos mantenerse estable (registrando únicamente casos atribuibles a exposiciones inevitables). Por ejemplo, en el año 2003 no hemos registrado ningún niño con embriofetopatía por ingestión de bebidas alcohólicas por parte de la madre. Seguramente, es el resultado, al menos en parte, de las campañas informativas acerca de los efectos indeseables del alcohol sobre el desarrollo prenatal, pero no hay que olvidar que en los casos de exposición a teratógenos conocidos, y el alcohol lo es, otro factor que debe estar influyendo es la posibilidad legal de interrumpir la gestación ante el riesgo para el embrión y el feto, disminuyendo así la frecuencia al nacimiento de los cuadros clínicos de origen ambiental.

Tras el estudio de la distribución etiológica de los niños con anomalías congénitas ha quedado patente el todavía amplio porcentaje de niños en los que se desconoce cuál fue la causa de sus alteraciones del desarrollo prenatal, lo cual pone de manifiesto la necesidad de profundizar en la investigación de estas patologías, de baja prevalencia, pero que conllevan con relativa frecuencia graves implicaciones en cuanto a la calidad de vida de los afectados y sus familias. En cuanto a las causas identificadas, importan mucho las posibilidades de prevención en cada una de ellas. En los problemas de causa genética, estamos aún lejos de poder realizar auténtica prevención primaria, si bien, para

aquellas patologías para las que se puede efectuar el diagnóstico en células embrionarias (diagnóstico preimplantatorio), es posible realizar la selección de los embriones libres de tales enfermedades, pero ello implica tratamientos de estimulación ovárica a la madre y manipulaciones de los embriones que aún no está claro que estén absolutamente exentos de riesgo. De hecho, cada vez hay más evidencias sugerentes de que las técnicas de reproducción asistida podrían conllevar ciertos riesgos. Así pues, ante un problema genético prácticamente sólo cabe informar a las parejas acerca de sus riesgos y de las posibilidades de detección precoz. Por otra parte, dada la relación existente entre ciertas alteraciones congénitas y las edades maternas y paternas avanzadas (la edad materna se relaciona con un mayor riesgo para ciertas alteraciones cromosómicas, mientras que la edad paterna avanzada incrementa el riesgo para mutaciones), es posible informar a la población acerca del beneficio que implica planificar los embarazos en las edades de menor riesgo (antes de los 35 años). No obstante, los factores con respecto a los cuales se pueden ejercer hoy en día más medidas de prevención primaria, son los ambientales, fundamentalmente cuando se trata de exposiciones evitables.

Con el fin de detallar más los cuadros clínicos identificados en el ECEMC, en las Tablas 4 a 8 mostramos una relación pormenorizada de tipos de síndromes diagnosticados, distribuidos en base a su etiología: autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, con otras etiologías génicas (ligada a X, de gen contiguo-microdelección, de secuencias repetitivas de ADN, y génica de tipo no determinado), síndromes de etiología desconocida -o no determinada- y embriofetopatías, respectivamente. En cada tabla, los síndromes aparecen por orden decreciente de frecuencia en el ECEMC que, como hemos explicado, debe ser considerada una estimación mínima de la frecuencia real. Para cada síndrome mostramos el número de casos que se han diagnosticado en el ECEMC, su frecuencia en nuestros datos expresada en tanto por cada 10.000 recién nacidos y la localización cromosómica de los genes responsables de la aparición de cada síndrome (salvo, como es lógico, para las embriofetopatías y los síndromes de etiología desconocida). La localización cromosómica de los genes que los producen, ha sido obtenida de la información contenida en Julio de 2004 en la base de datos "*On-line Mendelian Inheritance in Man*" [OMIM].

Hay que destacar, con respecto a los datos que figuran en las Tablas 4 a 8, la frecuencia realmente muy baja de algunos síndromes. Incluso alguno de los más prevalentes en nuestros datos, son muy poco frecuentes en la población. Por ejemplo, la acondroplasia, que es el síndrome autosómico dominante más frecuente en el ECEMC (Tabla 4), se

presenta en 1 de cada 42.212 nacimientos. Para algunos síndromes, el diagnóstico es difícil o incluso imposible al nacimiento, precisándose información sobre la evolución posterior, que a veces es posible conseguir, pero que generalmente no está disponible en el ECEMC, y de ahí su baja frecuencia en nuestros datos. Otros son extremadamente infrecuentes, pero la amplia cobertura del registro del ECEMC y la experiencia del grupo en el diagnóstico de cuadros poco frecuentes, ha permitido registrar algún caso. Incluso, algunos síndromes han sido descritos por primera vez en nuestro grupo [Martínez-Frías y cols., 1992; 1994; 1995], y de hecho han sido reconocidos como nuevos síndromes en la base de datos *London Dysmorphology Database*, en la que han sido designados con el nombre de "síndrome de Martínez-Frías".

Como se puede apreciar en la Tabla 4, en el período analizado hemos identificado un total de 277 niños con síndromes autosómicos dominantes. Hemos de aclarar que en la Tabla 3 figuraba un total de 1.688 niños (con síndromes o no) en los que hemos considerado que los defectos que presentaban tenían etiología autosómica dominante, estando incluidos entre esos 1.688 casos los 277 niños con síndromes de la Tabla 4. Los 1.411 restantes son niños con defectos aislados de los que se sabe que son debidos a genes autosómicos dominantes, o bien tienen una historia familiar en la que se ha observado una clara transmisión vertical de los defectos. Con respecto a los síndromes autosómicos dominantes, en la Gráfica 3 mostramos la distribución de su frecuencia global a lo largo del tiempo, por quinquenios. En dicha gráfica se puede apreciar que la prevalencia global de estos síndromes al nacimiento, ha experimentado un descenso estadísticamente significativo a lo largo del período estudiado, que es una tendencia lógica si tenemos en cuenta que la mayoría son síndromes polimalformativos, susceptibles de ser diagnosticados prenatalmente y, por tanto, sujetos al impacto de las IVEs sobre la frecuencia al nacimiento. Sin embargo, tal como se puede observar también en la Gráfica 3, donde hemos representado, además de la distribución del total de casos con esos tipos de síndromes, la distribución específica de los síndromes en niños en cuyas familias existía algún otro pariente con el mismo síndrome, ésta no muestra una tendencia de descenso. Consideramos que esa evolución temporal puede estar reflejando varios hechos: en primer lugar, en algunos casos se ha podido diagnosticar a otros parientes afectados, que sólo presentaban manifestaciones menores del síndrome en cuestión, precisamente tras el diagnóstico del propósito estudiado en el ECEMC (y por tanto, el diagnóstico prenatal no fue dirigido expresamente a la detección del síndrome, por lo que no habría en este grupo de niños un especial impacto de las IVEs);

en segundo lugar, el hecho de que ya haya algún pariente afectado, supone que la familia conoce en cierta medida las implicaciones del síndrome con respecto a la calidad de vida posible, lo cual puede contribuir en alguno de estos síndromes a aceptar con menos miedos el nacimiento de otro afectado y, por tanto, es menos probable que los padres decidan interrumpir la gestación (evidentemente, en otros síndromes más graves, el efecto es precisamente el contrario).

Con una estructura similar a la tabla anterior, en la Tabla 5 mostramos los distintos síndromes de herencia autosómica recesiva identificados en el ECEMC en un total de 273 niños. Por motivos similares a los que hemos aclarado con respecto a los síndromes autosómicos dominantes, se explica la diferencia entre los datos mostrados en la Tabla 3, en la que aparecían 571 niños en los que hemos considerado que el cuadro clínico (sindrómico o no) que presentaban tiene etiología autosómica recesiva, incluyéndose entre ellos los 273 niños con síndromes autosómicos recesivos que aparecen en la Tabla 5. Los 298 restantes tienen defectos aislados o cuadros clínicos que se han repetido en hermanos del paciente estudiado, sugiriendo un patrón de herencia autosómica recesiva, que está incluso más fundamentado en los casos en los que existe consanguinidad entre los padres, o se sabe que éstos son portadores del gen responsable. En la Gráfica 4 hemos representado la evolución temporal, por quinquenios, de la frecuencia global

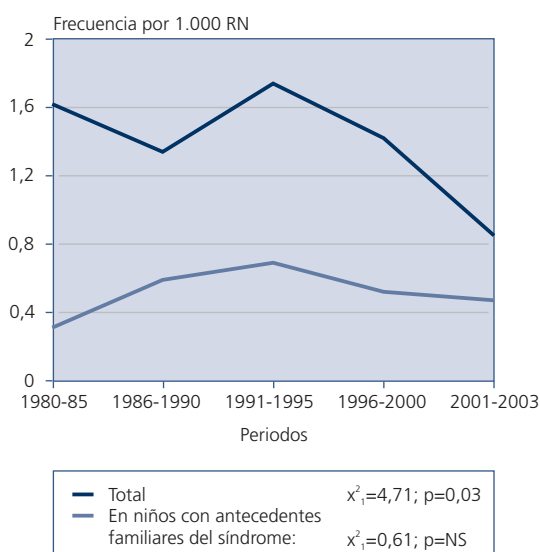
de los síndromes autosómicos recesivos registrada en el ECEMC. En dicha gráfica figura, por una parte, la distribución del total de casos con este tipo de síndromes, y por otra, la distribución específica de la frecuencia de estos síndromes en niños cuyos padres tienen algún grado de parentesco. Ambas distribuciones comparten una tendencia decreciente (y estadísticamente significativa) a lo largo del tiempo. Interpretamos esa tendencia como el resultado, por una parte, del impacto del diagnóstico prenatal de alteraciones en el feto y subsiguiente interrupción de una cierta proporción de gestaciones, y por otra, del mayor conocimiento de la población acerca de los riesgos con respecto a los defectos congénitos, que conllevan las uniones consanguíneas.

En la Tabla 6 se puede observar la relación de los 319 niños con síndromes de otras etiologías génicas, incluyendo en este grupo los síndromes de herencia ligada al sexo, los de secuencias repetitivas de ADN, los de gen contiguo-microdelección, disomía uniparental, *imprinting* genómico, y los cuadros de etiología génica en los que no se ha llegado a determinar el tipo de herencia.

La Tabla 7 incluye los síndromes de etiología desconocida identificados en un total de 103 niños registrados en el ECEMC en el período analizado.

En la Tabla 8 mostramos la relación de las embriofetopatías identificadas en el ECEMC y su prevalencia mínima al nacimiento. El número total de casos en los que hemos

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



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

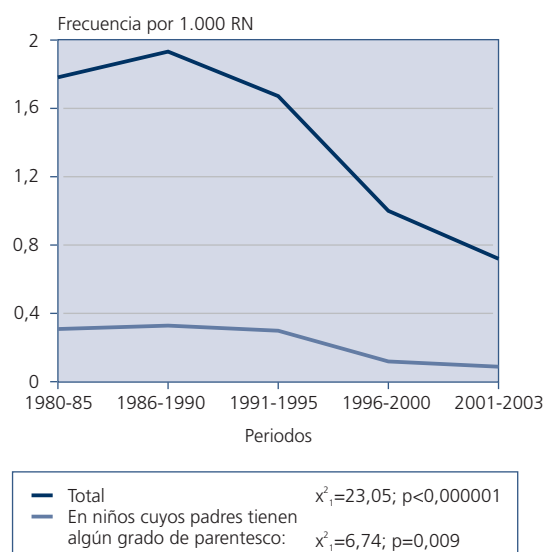


TABLA 4

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2003)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Acondroplasia	4p16.3	46	0,237
Síndrome de Crouzon	10q26	22	0,113
Enanismo tanatofórico	4p16.3	21	0,108
Síndrome de Apert	10q26	17	0,088
Síndrome de Adams-Oliver	--	12	0,062
Síndrome de Treacher-Collins	5q32-q33.1	12	0,062
Disostosis cleido-craneal	6p21	9	0,046
Enanismo campomélico	17q24.3-q25.1	9	0,046
Síndrome de Townes-Bröcks	16q12.1	8	0,041
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville)	9q34; 16p13.3; 12q14	7	0,036
Síndrome de Waardenburg tipo no determinado	1p21-p13.3; 2q35; 3p14.1-p12.3; 8p23; 11q14-q21	6	0,031
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante)	7q22.1; 17q21.31-q22	5	0,026
Síndrome de Pfeiffer	8p11.2-p11.1; 10q26	5	0,026
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A	--	4	0,021
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,021
Síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicanthus	T-1,T-2:3q23; T-3*:7p21;10q26	4	0,021
Síndrome de Holt-Oram	12q24.1	4	0,021
Síndrome de Noonan	12q24.1	4	0,021
Braquidactilia tipo B	9q22	3	0,015
Braquidactilia tipo C	20q11.2	3	0,015
Displasia espondilo-epifisaria dominante tipo no determinado	--	3	0,015
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II-A	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,015
Síndrome de Beals	5q23-q31	3	0,015
Síndrome de Freeman-Sheldon	--	3	0,015
Síndrome de Greig	7p13	3	0,015
Síndrome de Hay-Wells	3q27	3	0,015
Síndrome de Saethre-Chotzen	7p21; 10q26	3	0,015
Síndrome de Van Der Woude	I:1q32-q21; II:1p34	3	0,015
Síndrome velo-cardio-facial (Región CATCH-22 no estudiada)	--	3	0,015
Acondrogénesis tipo II	12q13.11-q13.2	2	0,010
Braquidactilia tipo A-1	2q33-q35; 10q26; 5p13.3-p13.2	2	0,010
Hiperqueratosis ictiosiforme bullosa	17q21-q22;12q13	2	0,010
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	17q11.2	2	0,010
Osteogénesis imperfecta tipo I-A	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,010
Poliquistosis renal del adulto	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	2	0,010
Síndrome de Kingston	--	2	0,010
Síndrome de microftalmia-catarata	16p13.3	2	0,010
Síndrome de Stickler tipo no determinado	T-I:12q13.11-q13.2; T-II*:1p21; T-III:6p21.3	2	0,010
Síndrome de Waardenburg tipo I	2q35	2	0,010
Síndrome velo-cardio-facial sin microdelección en región CATCH-22	--	2	0,010
Acondrogénesis tipo II (hipocondrogénesis)	12q13.11-q13.2	1	0,005
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo no determinado	--	1	0,005
Albinoidismo	15q11.2-q12	1	0,005
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	20q13.11	1	0,005
Disostosis espondilo-costal	--	1	0,005
Displasia de Kniest	12q13.11-q13.2	1	0,005
Displasia metatrópica autosómica dominante	II:12q13.11-q13.2	1	0,005
Epidermolisis bullosa simple	T-1:8q24; T-2:12q13; 17q12-q21	1	0,005
Pseudoartrosis de clavícula	--	1	0,005
Síndrome branquio-óculo-facial	--	1	0,005
Síndrome de aniridia tipo I	--	1	0,005
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	--	1	0,005
Síndrome de exostosis múltiples tipo no determinado	T-1:8q24.11-q24.13; T-2:11p12-p11; T-3*:19p	1	0,005
Síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar	T-I:3q13.3-q21; T-II:19p13.3; T-III:19q13	1	0,005

TABLA 4 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2002)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome de Klein-Waardenburg	2q35	1	0,005
Síndrome de Laurin-Sandrow	14q13	1	0,005
Síndrome de Marfan (aracnodactilia)	15q21.1	1	0,005
Síndrome de Martínez-Frías (Afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcef., inteligencia en el límite)	--	1	0,005
Síndrome de paquioniquia	T-1:12q13; T-2:17q12.q21	1	0,005
Síndrome descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia)	--	1	0,005
Síndrome EEC tipo no determinado	T-1:7q11.2-q21.3; T-2*:19; T-3*:3q27	1	0,005
Síndrome MMT (Feingold) (microcefalia, fístula traqueoesofágica y alteraciones de manos)	2p24-p23	1	0,005
Triada de Currarino	7q36	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES		277	1,427

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

considerado que el cuadro clínico de defectos que presentaban era debido a la exposición prenatal a teratógenos es de 186. Queremos destacar que la embriofetopatía más frecuente en nuestros datos es la debida a la ingestión materna de bebidas alcohólicas, con una prevalencia mínima de 1 caso por cada 49.788 recién nacidos. Al igual que hemos hecho con los síndromes autosómicos dominantes y recesivos, en la Gráfica 5 hemos representado, por una parte, la distribución quinquenal de la frecuencia global de las embriofetopatías en el ECEMC, que ha experimentado un progresivo descenso, que es estadísticamente significativo. Dicho descenso, probablemente es atribuible, por una parte, al impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal, y por otra, al mayor conocimiento de la población y de los profesionales médicos acerca de la teratogenicidad de ciertas exposiciones, por lo que éstas pueden ser evitadas, y en caso de que sean inevitables es posible dirigir el diagnóstico prenatal (como así se viene haciendo en los últimos tiempos) a la detección específica de las alteraciones descritas en los fetos y niños expuestos prenatalmente. En la Gráfica 5 figura, además de la distribución de la frecuencia global de embriofetopatías en el ECEMC, la distribución específica de las embriofetopatías más frecuentes. Concretamente, hemos tenido ocasión de comprobar el descenso estadísticamente significativo de la frecuencia de la embriofetopatía por alcohol, que puede ser consecuencia de los dos hechos que acabamos de referir. Hay que tener en cuenta que en los datos del ECEMC sólo se incluyen defectos estructurales (que en algunos ca-

sos se pueden detectar prenatalmente y que, por tanto, pueden ser objeto de IVE), pero dado que el alcohol tiene efectos también sobre el desarrollo intelectual de los niños expuestos, es probable que haya muchos más niños afectados por dichos efectos. Este es un hecho lamentable, dado que se trata de una exposición absolutamente evitable, lo que no ocurre con otros teratógenos. La mejor medida preventiva es evitar la ingestión de bebidas alcohólicas desde el momento en que la mujer pueda quedarse embarazada. En el año 2003 no se registró en el ECEMC ningún niño con embriofetopatía por alcohol, lo que podría ser el resultado, como hemos indicado, del mayor conocimiento en nuestra población acerca de su efecto negativo durante el embarazo. En un trabajo recientemente publicado [Martínez-Frías y cols., 2003], realizado sobre los datos del ECEMC, se observó que efectivamente dicho consumo ha descendido en las mujeres embarazadas de nuestro país en los últimos 23 años, sobre todo en lo que se refiere a las dosis altas, y estos hechos son más patentes a medida que aumenta el nivel cultural materno. Sin embargo, no se aprecia la misma tendencia con respecto al consumo de cantidades más bajas de alcohol, que también comportan un riesgo. Es importante conocer esta realidad a la hora de diseñar campañas preventivas en relación con el consumo de alcohol durante la gestación, ya que cabría la posibilidad de que la población de mujeres embarazadas estuviera interpretando de forma incorrecta otros mensajes como las propiedades cardiosaludables del consumo de pequeñas cantidades de alcohol, de modo que ello estu-

TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2003)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome adrenogenital.....	6p21.3	35	0,180
Poliquistosis renal infantil.....	6p21.1-p12	25	0,129
Síndrome de Meckel-Gruber.....	T-1:17q22-q23; T-2*:11q13; T-3:8q24	17	0,088
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.....	11q12-q13	11	0,057
Síndrome de Jeune.....	15q13	9	0,046
Síndrome de Walker-Warburg.....	9q31; 9q34.1	8	0,041
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR.....	14q11.2	7	0,036
Síndrome de Ellis Van Creveld.....	4p16	7	0,036
Síndrome de Fraser (Criptoftalmos).....	4p21	7	0,036
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado.....	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.2-q12; T-III:9p23; T-IV:5p	6	0,031
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva.....	--	6	0,031
Síndrome de cerebro-hepato-renal (Zellweger).....	1; 1q22; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22; 12p13.3	6	0,031
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR).....	--	6	0,031
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado.....	17q12-q21	5	0,026
Ictiosis eritrodermica no bullosa.....	I:17p13.1; 14q11.2	5	0,026
Condrodisplasia punctata rizomélica recesiva.....	T-1:6q22-q24; T-2:1; T-3*:2q31	4	0,021
Disostosis espondilo-torácica (Jarcho Levin).....	19q13	4	0,021
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado.....	--	4	0,021
Fibrosis quística del páncreas (mucoviscidosis).....	7q31.2	4	0,021
Síndrome de casamassima.....	--	4	0,021
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo.....	5q12.2-q13.3	4	0,021
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr).....	--	4	0,021
Displasia mesomélica tipo Langer.....	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	3	0,015
Enanismo diatrófico.....	5q32-q33.1	3	0,015
Epidermolisis bullosa tipo II (de la unión), subtipo no determinado.....	18q11.2; 17q11-qter; 1q32; 1q25.31; 10q24.3	3	0,015
Gangliosidosis GM1.....	3p21.33	3	0,015
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo no determinado.....	--	3	0,015
Síndrome de Peters-Plus.....	--	3	0,015
Disostosis espondilocostal recesiva de tipo no determinado.....	I:19q13; II:15q26.1	2	0,010
Hipofosfatasa.....	1p36.1-p34	2	0,010
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva.....	--	2	0,010
Síndrome acrocallosal.....	7p13	2	0,010
Síndrome C (trigonocefalia de Opitz).....	--	2	0,010
Síndrome de Bowen-Conradi.....	--	2	0,010
Síndrome de Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica).....	--	2	0,010
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo Martínez-Frías.....	--	2	0,010
Síndrome de Fanconi (Pancitopenia).....	16q24.3	2	0,010
Síndrome de fístula traqueoesofágica, anomalías gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino.....	--	2	0,010
Síndrome de Neu-Laxova.....	--	2	0,010
Síndrome de persist. deriv. Müllerianos, linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anom. renales y craneof.	--	2	0,010
Síndrome de Robinow autosómico recesivo.....	9q22	2	0,010
Síndrome de Saldino-Noonan.....	--	2	0,010
Síndrome descrito por Cumming.....	--	2	0,010
Acidemia metilmalónica.....	6p21	1	0,005
Acidosis láctica.....	19q13.1-q13.2	1	0,005
Acondrogénesis tipo I-A.....	--	1	0,005
Anemia de Fanconi tipo no determinado.....	T-A:16q24.3; T-B:13q12.3; T-C:9q22.3; T-D:13q12.3; 3p25.3; T-E*:6p22-p21; T-F*:11p15; T-G*:9p13	1	0,005
Aplasia de cutis congénita con atresia gastrointestinal.....	--	1	0,005
Dermopatía restrictiva de tipo no determinado.....	--	1	0,005
Displasia cifomélica.....	--	1	0,005

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2003)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Displasia ectodérmica recesiva de tipo no determinado	2q11-q13	1	0,005
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama	9q31	1	0,005
Fibrocondrogénesis	--	1	0,005
Glicogenosis tipo II (enfermedad de Pompe)	17q25.2-q25.3	1	0,005
Hiperglicemia no cetónica	16q24; 9p22; 3p21.2-p21.1	1	0,005
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe)	--	1	0,005
Ictiosis recesiva de tipo no determinado	I:14q11.2; II:2q33-q35; III:19p12-q12; IV:3p21; V:17p13.2-p13.1	1	0,005
Ictiosis tipo feto arlequin	--	1	0,005
Leprechaunismo	19p13.2	1	0,005
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	1q42.1; 2q22	1	0,005
Mucopolidosis tipo II (Enfermedad de Leroy)	4q21-q23	1	0,005
Osteogénesis imperfecta tipo II-A autosómica recesiva	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,005
Osteogénesis imperfecta tipo II-B autosómica recesiva	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,005
Síndrome COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético).....	13q33; 10q11; 19q13.2-q13.3	1	0,005
Síndrome de Aase	--	1	0,005
Síndrome de atresia intestinal tipo Apple-Peel, anomalías oculares y microcefalia	--	1	0,005
Síndrome de Bartsocas-Papas (Pterigium popliteo recesivo letal)	--	1	0,005
Síndrome de Carpenter	--	1	0,005
Síndrome de esclerocornea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos	--	1	0,005
Síndrome de Fryns	--	1	0,005
Síndrome de Johanson-Blizzard	--	1	0,005
Síndrome de Joubert-Boltshauser	9q34.3; 2q13	1	0,005
Síndrome de Kartagener	--	1	0,005
Síndrome de Kaufman-McKusick hidrometrocolpos-polidactilia	20p12	1	0,005
Síndrome de Larsen (autosómico recesivo)	--	1	0,005
Síndrome de Mulibrey	17q22-q23	1	0,005
Síndrome de Shwachman	7p11	1	0,005
Síndrome de "cartilague-hair hypoplasia" (McKusick).....	9p21-p12	1	0,005
Síndrome hidroletalus	11q23-q25	1	0,005
Síndrome que semeja infección connatal con anomalías hematológicas (Reardon)	--	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS		273	1,406

T: Tipo

*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

quiera contribuyendo a no disminuir el consumo de este tipo de dosis durante el embarazo.

En la Gráfica 5 hemos representado también la distribución quinquenal de la frecuencia de la embriofetopatía por diabetes crónica, que ha experimentado un descenso, aunque éste no es estadísticamente significativo. Dicho descenso, probablemente es debido al impacto de las IVEs, y a la mejora progresiva en el control obstétrico de las mujeres con esta enfermedad crónica. Hemos observado una evolución similar a lo largo del tiempo en el caso de la embriofetopatía por ácido valproico. El ácido valproico es un anticonvulsivante que se sigue utilizando, a pesar de su te-

ratogenicidad reconocida, fundamentalmente en casos en los que la enfermedad materna no responde a otras alternativas terapéuticas. No obstante, hemos de señalar que en los últimos años prácticamente no detectamos casos con defectos estructurales graves relacionados con esta exposición (que seguramente están siendo objeto de IVE), sino casos con defectos menos graves o no detectables, e incluso únicamente defectos faciales menores. Sí ha disminuido significativamente la frecuencia de la embriofetopatía por anticonvulsivantes en politerapia (Gráfica 5), lo cual es lógico porque, en lo posible, se tiende a evitar el uso concomitante de este tipo de fármacos porque se sabe que con-

TABLA 6

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2003)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Condrodisplasia de tipo no determinado	--	73	0,376
Síndrome de Wiedemann-Beckwith	11p15.5	24	0,124
Síndrome de Brachmann-De Lange.....	5p13.1	18	0,093
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2-q13.3	15	0,077
Espectro velo-cardio-facial con microdeleción en región CATCH-22	22q11	13	0,067
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,062
Síndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3	11	0,057
Ictiosis lamelar (bebe colodion) con modo de herencia no determinado	14q11.2	10	0,052
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado) ..	7q22.1; 17q21.31-q22	10	0,052
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado) ..	--	8	0,041
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado	--	7	0,036
Incontinencia pigmentaria	Xq28	7	0,036
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado	--	5	0,026
Artrogriposis múltiple distal	I:9p13.2-p13.1; II:11p15.5; Neurogena:5q35	5	0,026
Osteogénesis imperfecta tipo II-B	7q22.1; 17q21.31-q22	5	0,026
Síndrome de Larsen (modo de herencia no determinado)	--	5	0,026
Albinismo tipo no determinado	--	4	0,021
Displasia ectodérmica tipo no determinado	--	4	0,021
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	--	4	0,021
Síndrome de Prader-Willi	15q11; 15q11-q13; 15q12	4	0,021
Condrodisplasia punteada ligada a X dominante (S. de Conradi-Hünermann)	Xp11.23-p11.22	3	0,015
Distrofia muscular de tipo no determinado	--	3	0,015
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,015
Síndrome miopático no definido.....	--	3	0,015
Síndrome oro-facio-digital I	Xp22.3-p22.2	3	0,015
Condrodisplasia punctata tipo no determinado.....	--	2	0,010
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	--	2	0,010
Disostosis acrofacial tipo no determinado	--	2	0,010
Displasia ectodérmica hipohidráulica ligada a X recesiva	--	2	0,010
Displasia espónido-epifisaria de tipo no determinado	--	2	0,010
Enanismo mesomérico de tipo no determinado	--	2	0,010
Osteogénesis imperfecta tipo II-A (modo de herencia no determinado) ..	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,010
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia no determinado) ..	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,010
Síndrome de Cayler	22q11	2	0,010
Síndrome de Goltz	--	2	0,010
Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3	2	0,010
Síndrome de Nager	9q32	2	0,010
Síndrome de Opitz-GBBB	22q11.2	2	0,010
Síndrome óculo-cerebro-renal (Lowe)	Xq26.1	2	0,010
Atelosteogénesis tipo I	I:3p14.3; II:5q32.q33.1	1	0,005
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo	--	1	0,005
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	Xp22.3	1	0,005
Defecto en la cadena respiratoria mitocondrial	5q11.1	1	0,005
Displasia craneotelenfática	--	1	0,005
Displasia espónido-epi-metafisaria de tipo no determinado	--	1	0,005
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowski)	12q13.11-q13.2	1	0,005
Enfermedad de depósito lipídico de tipo no determinado	--	1	0,005
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) (modo de herencia no determinado), subtipo no determinado	--	1	0,005
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) de Hallopeau-Siemens.....	3p21.3	1	0,005
Ictiosis eritrodermica de tipo no determinado	--	1	0,005
Insensibilidad parcial a los andrógenos	--	1	0,005
Miopatia miotubular	I:Xq28	1	0,005

TABLA 6 (Continuación)

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2003)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Osteogénesis imperfecta tipo II-C	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,005
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	Xq11.q12	1	0,005
Pulgar adducto	--	1	0,005
Síndrome de Aarskog.....	Xp11.21	1	0,005
Síndrome de Aicardi.....	Xp22	1	0,005
Síndrome de Coffin-Siris.....	--	1	0,005
Síndrome de Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípica con sordera) tipo no determinado	--	1	0,005
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo no determinado	I:17q21.31-q32; 9q34.2-q34.3; II-III:9q34.2-q34.3; 2q31; IV:2q31; VI:1p36.3-p36.2; VII:5q23	1	0,005
Síndrome de Hallermann-Streiff	--	1	0,005
Síndrome de Kabuki "Make-up"	--	1	0,005
Síndrome de Robinow (modo de herencia no determinado).....	--	1	0,005
Síndrome de Silver-Russell	7p11.2	1	0,005
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	T-1:Xq26; T-2:Xp22	1	0,005
Síndrome de Werdnig-Hoffmann con mutación en 5q.....	5q12.2-q13.3	1	0,005
Síndrome de Williams con microdelección 7q	7q11.2	1	0,005
Síndrome FG	I:Xq12-q21.31; II:Xq28; III:Xp22.3; IV:Xp11.4-p11.3	1	0,005
Síndrome oto-palato-digital tipo I	Xq28	1	0,005
Síndrome pterigium múltiple letal	--	1	0,005
Síndrome trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion)	8q24.11-q24.13	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS		319	1,643

T: Tipo

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

llevan un incremento del riesgo, y más aún a medida que han ido apareciendo nuevos principios activos para el tratamiento de los trastornos convulsivos, con menor potencial teratogénico.

Como decíamos más arriba, desafortunadamente hay teratógenos para los cuales ejercer la prevención no es tan sencillo como en el caso del alcohol, ya que se trata de exposiciones difícilmente evitables. Sería el caso de los fármacos para los cuales no existen alternativas terapéuticas igualmente efectivas pero más seguras con respecto al desarrollo intrauterino. En el caso de las embriofetopatías causadas por agentes infecciosos, frente a algunos de ellos existe la posibilidad de vacunación previa a la gestación para evitar sus efectos adversos o para tratar de minimizarlos. Por ello, se recomienda que previamente al embarazo se realice un estudio serológico de la madre para conocer su estado de inmunidad y realizar la inmunización frente a aquellos agentes para los que es posible.

En general, aunque aún no son muchas las medidas preventivas conocidas en relación con los defectos congénitos, es necesario insistir en su aplicación desde antes de la concepción. Como pudimos apreciar en la Gráfica 2, son muchas las alteraciones del desarrollo que se producen durante la blastogénesis, es decir, hasta la sexta semana de amenorrea, momento en el que muchas mujeres aún no han confirmado, o acaban de confirmar su estado de gestación. Dado que los defectos que se producen en ese período suelen ser graves, e incluso letales, es una etapa en la que hay que extremar las precauciones para evitar que el desarrollo se altere. De otro modo, una vez producido el defecto, salvo intentos recientes de reparación intraútero de ciertas alteraciones (que aún no han dado resultados totalmente satisfactorios), una de las medidas cada vez más frecuentemente adoptadas es la interrupción del embarazo, que está teniendo en nuestro país (al igual que en otros muchos) un considerable impacto sobre la frecuencia

TABLA 7

SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980-2003)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº.	Por 10.000
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn	--	26	0,134
Síndrome de Klippel-Trenaunay	--	19	0,098
Síndrome FFU ("femoral, fibular, ulnar defects")	--	15	0,077
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen)	--	7	0,036
Artrogriposis múltiple congénita	--	6	0,031
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado.....	--	6	0,031
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium.....	--	4	0,021
Artrogriposis múltiple congénita por amiotrofia	--	4	0,021
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética	--	4	0,021
DK focomelia.....	--	1	0,005
Pseudotrisomía 13	--	1	0,005
Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC)	--	1	0,005
Síndrome de atresia de esófago+anoftalmia (Rogers)	--	1	0,005
Síndrome de Barber-Say	--	1	0,005
Síndrome de fusión esplenogonadal	--	1	0,005
Síndrome de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita	--	1	0,005
Síndrome de Marshall-Smith	--	1	0,005
Síndrome de Piepkorn	--	1	0,005
Síndrome de Proteus	--	1	0,005
Síndrome de Sturge-Weber	--	1	0,005
Síndrome FH-UF ("femoral hypoplasia - unusual face")	--	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA		103	0,530

GRÁFICA 5

DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL DE LAS EMBRIOFETOPATÍAS MÁS FRECUENTES EN EL ECEMC

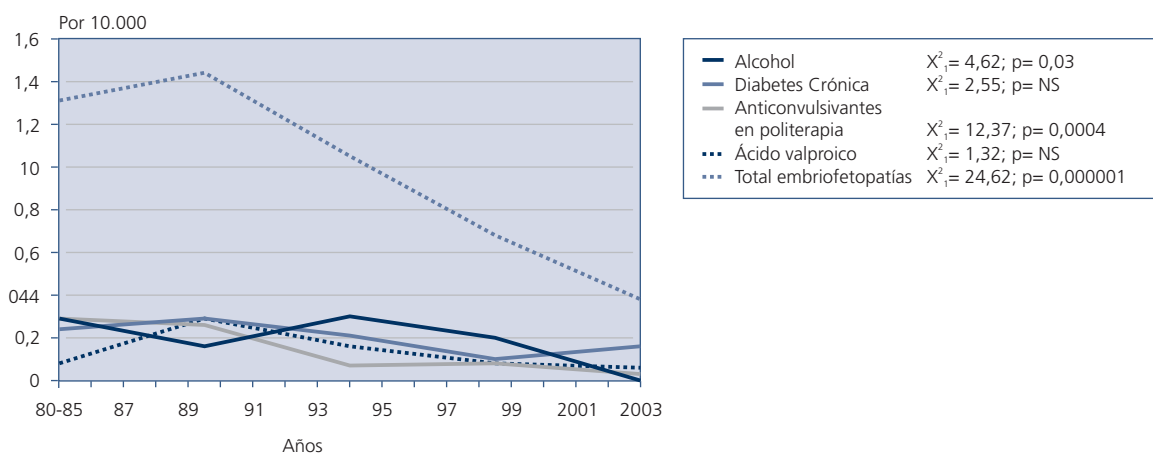


TABLA 8
EMBRIOFETOPATÍAS POR 10.000 RN (1980-2003)

	Nº.	Por 10.000
Embriofetopatía por alcohol.....	39	0,201
Embriofetopatía por diabetes crónica.....	37	0,191
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia).....	27	0,139
Embriofetopatía por ácido valproico.....	25	0,129
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?) (*).....	9	0,046
Embriofetopatía por rubeola.....	8	0,041
Embriofetopatía por citomegalovirus.....	6	0,031
Embriofetopatía por sífilis (lúes).....	6	0,031
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona.....	4	0,021
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado.....	4	0,021
Embriofetopatía por toxoplasma.....	4	0,021
Embriofetopatía por carbamazepina (*).....	3	0,015
Embriofetopatía por difenilhidantoína.....	3	0,015
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas.....	3	0,015
Embriofetopatía por carbimazol.....	2	0,010
Embriofetopatía por mezcla de alcohol y drogas.....	2	0,010
Embriofetopatía por alcohol y sífilis.....	1	0,005
Embriofetopatía por ergotamina.....	1	0,005
Embriofetopatía por hipertermia.....	1	0,005
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital.....	1	0,005
Embriofetopatía por yoduros.....	1	0,005
TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS.....	186	0,958

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

de los defectos congénitos al nacimiento, como se explica en otro capítulo de este Boletín [Bermejo y cols., 2004].

Insistimos finalmente en la importancia de los aspectos clínicos para el estudio de los defectos congénitos. Hoy día, los principales "campos de batalla" a la hora de estudiar las causas de las anomalías congénitas son: la Embriología y los estudios de Biología del Desarrollo, la Dismorfología, la Genética (genética clínica, citogenética y genética molecular), la Teratología y la Epidemiología. Pero para que esa investigación sea productiva, todas esas áreas deben trabajar interconectadas y contar con una buena base clínica que permita enfocar los diversos análisis sobre grupos clínicos homogéneos. De esta forma se podrá conseguir una mayor eficacia en ese objetivo común que constituye la búsqueda de las causas por las que se producen los defectos congénitos, para poder prevenirlos y lograr que los niños nazcan sanos.

Referencias

- Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML (2004): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 24 años. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V(3):58-81.
- Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2003): Aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V(2):15-29.
- Martínez Frías ML (2003): Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez Frías y Bermejo. Madrid.
- Martínez-Frías ML, Urioste M (1994): Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A developmental field defect: Epidemiologic evidence. Am J Med Genet 49:36-44.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, Gayá F (1991): Value of clinical analysis in epidemiological research: The Spanish Registry experience. Am J Med Genet 41:192-195.
- Martínez Frías ML, Frías JL, Galán E, Domingo R, Paisán L, Blanco M (1992): New Syndrome?: Tracheoesophageal fistula, gastrointes-

- tinal abnormalities, hypospadias, and prenatal growth deficiency. *Am J Med Genet* 44:352-355.
- Martínez Frías ML, Bermejo E, Sánchez Otero T, Urioste M, Morena V, Cruz E (1994): New Syndrome: Sclerocornea, Hypertelorism, Syndactyly, and Ambiguous Genitalia. *Am J Med Genet*, 49:195-197.
- Martínez Frías ML, Martín M, Pardo M, Fernández de las Heras F, Frías JL (1995): Distal Aphyalangia, Syndactyly, and Extra Metatarsal, Associated with Short Stature, Microcephaly and Borderline Intelligence: A New Autosomal Dominant Disorder. *Am J Med Genet*, 55:213-216.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2002): Defecto de zona de desarrollo primaria del esqueleto axial (síndrome de Jarcho-Levin, "fenotipo Jarcho-Levin"). *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* V (1):2-8.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2003): Evolución temporal y por comunidades autónomas del consumo de diferentes cantidades de alcohol durante el embarazo. *Med Clin* 120(14):535-541.
- OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man):
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>.

II. EPIDEMIOLOGÍA Y TERATOLOGÍA: RESULTADOS DE ESTUDIOS SOBRE LOS DATOS DEL ECEMC

PROBLEMÁTICA DEL DIAGNÓSTICO DE LOS NIÑOS MALFORMADOS CUYAS MADRES SON DIABÉTICAS

M. L. Martínez-Frías¹, E. Rodríguez-Pinilla², E. Bermejo², y Grupo Periférico del ECEMC³.

¹ ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid. ² ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ³ Grupo Periférico ECEMC. Por Comunidades Autónomas: **Andalucía:** Barcia JM (Cabra), Cózar JA (Huércal Overa), Fernández E (Antequera), Gomar JL (La Línea), Lara A (Ubeda), Rodríguez A (Motril), Tapia JM (Puerto Real). **Aragón:** Calvo MJ, (Barbastro), Muñoz MS (Teruel), Oliván del Cacho MJ (Huesca). **Principado de Asturias:** Espinosa MJ (Riaño), Ramos A (Coaña), Riaño I (Cangas del Narcea), Suárez ME (Avilés). **I. Baleares:** Azúa de Brea B (Manacor), Gómez F (Mahón). **I. Canarias:** López S (Tenerife).

Cantabria: Canduela V (Laredo), Gómez-Ullate J (Santander). **Castilla-La Mancha:** Félix V (Toledo), García A (Guadalajara), García MJ (Cuenca), Huertas H (Valdepeñas), López JM (Manzanares), Rosa A (Ciudad Real), Sánchez C (Puertollano), Suay M (Cuenca), Vázquez MS (Albacete). **Castilla y León:** Aparicio P (Burgos), Burón E (Valladolid), Centeno F (Valladolid), Mousallem AG (Medina del Campo), Nieto C (Segovia). **Cataluña:** Balaguer JA (Reus), Barranco F (La Seu d'Urgell), Caubet I (Vielha), Foguet A (Olot), García MM (Figueres), Martí JJ (Sta C. De Gramanet), Marco JJ (Lleida), Martínez S (Girona), Puig I (Girona), Rosal J (Tortosa), Serrana A (Mora d'Ebre), Vázquez M (Palamós).

Extremadura: Arroyo I (Cáceres), Galán E (Badajoz), Contreras J (Coria), Gómez H (Llerena), Rota L (Navalmoral de la Mata). **Galicia:** Blanco M (Vigo), Castro S (El Ferrol), Martínez MA (Vilagarcía de Arousa), Silveira M (Burela). **La Rioja:** Cucalón F (Logroño), Garijo C (Calahorra). **Madrid:** Ayala A (Madrid), Colombo A (Madrid), Conde JF (Madrid), García M (Boadilla del Monte), Leal A (Madrid), Martín F (Madrid), Martínez MN (Leganés), Robles P (El Escorial). **Región de Murcia:** Contessotto C (Santiago de la Ribera), Hernández F (Murcia), López JA (Lorca), Martín JM (Murcia), Peñas A (Yecla), Rubio MJ (Murcia). **Comunidad Foral de Navarra:** Egúés X (Pamplona). **País Vasco:** Lertxundi MM (Zumárraga), Paisán L (San Sebastián), Pérez JL (Basurto). **Comunidad de Valencia:** Beseler B (Denia), Climent S (Xativa, y Ontinyent), García C (Valencia), González de Dios J (Alicante), Güemes I (Valencia), Jovaní C (Vila-Real), Martínez A (Requena), Sanchis A (Valencia). **Principado de Andorra:** Alsá E (Andorra).

Summary

Title: Diagnostic problem of malformed infants born from diabetic mothers.

Taking into consideration that teratogenic agents do not alter the 100% of exposed pregnancies, we posit that each malformed infant born from a diabetic mother should not be automatically consider as having a diabetic embryofetopathy without a deep evaluation of other potential causal agents. The diagnosis of malformed infants whose mothers were diabetic is not always easy. For instance, if the child only have a cardiac defect, this may be due to maternal diabetes, but also to a big amount of other agents either genetics or environmental.

In order to facilitate the diagnosis of infants born of diabetic mothers, we calculated and analyzed the concepts of *frequency and specificity*. To do this, we used the 33,076 malformed infants of the ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) database. Once we excluded 4,069 cases who had well known syndromes, 759 cases because their mothers had gestational diabetic, and 1,006 with not specification of the diabetic status of their mothers, we get 27,242 malformed infants for the present study.

This group was divided in three study groups: the first one was made up with the 38 infants diagnoses as having a diabetic embryofetopathy. The second group included 64 malformed infants whose mothers were diabetics but they were not considered as having a diabetic embryofetopathy. Finally, the third group included the rest of 27,140 malformed infants whose mother had not diabetes mellitus or gestational diabetes. For the study we selected the defects and group of defects included in Table 1.

We calculated the relative frequency (FR), by dividing the percentage of each of the studied congenital malformations in the two groups of infants whose mothers were diabetic, by the percentage of the same malformation in the group of infants born of non diabetic mothers. Obviously, all the studied defects, but hypospadias, nevus/angiomas, and digestive atresias (which were included as controls, since they are not considered part of the diabetic embryofetopathy), have to be significantly more frequent in the first group, because the infants were diagnosed based in the presence of these defects in their patterns. But this group permit to understand the concepts of *frequency and specificity*. In fact, Table 1 shows that while the most frequent defect in this consecutive series of infant born with diabetic embryofetopathy, correspond to vertebral anomalies (44.74%), followed by cardiovascular defects (39.47%), the most specific is sacral agenesis/hypoplasia, because it frequency in this group is 131.56 times higher than in the group of infants of non diabetic mothers. In this table, it is also shows that in the group of malformed infants whose mothers were diabetics, some of them may have diabetic embryofetopathy, but were not diagnoses because the lack of some type of information (such as karyotypes, family history, prenatal exposure to others potential related factors, among others).

We discussed the importance of performing the diagnosis of malformed infants born to diabetic mothers taking into consideration that among this group of mothers, we can also observed malformed infants with different type of syndromes that in many cases are clinically

indistinguishable from the diabetic embryofetopathy (i.e. Jarcho-Levin or Casamassima syndromes, chromosomal abnormalities...), or with isolated malformations (i.e. cardiovascular), that may, or may not, be related with the maternal diabetes. All these consideration are important, not only because the recurrence risk could be much higher than that of the maternal diabetes, but also because the secular increasing trend in diabetic mothers due to the life style.

Key word: Diabetic embryofetopathy, frequency, specificity, malformations, relative frequency.

Introducción

Cuando nace un niño con malformaciones congénitas que estuvo prenatalmente expuesto a un agente teratógeno, lo más inmediato es considerar que esas malformaciones son consecuencia del efecto de ese teratógeno. Sobre todo para aquellos agentes cuyo efecto produce un gran espectro de malformaciones, como ocurre con la diabetes mellitus. Sin embargo, ninguno de los teratógenos conocidos produce malformaciones en el 100% de los embriones/fetos expuestos, sino sólo en un porcentaje que es significativamente mayor que el que se observa en los niños no expuestos. Esto implica, por ejemplo, que las mujeres diabéticas tienen una frecuencia (o un riesgo) de tener un niño con malformaciones que es tres veces superior al riesgo que tienen las mujeres no diabéticas [Kucera, 1971; Mills, 1982; Martínez-Frías, 1994]. Por tanto, las madres con diabetes mellitus también van a tener hijos malformados en los que los defectos no están relacionados con la diabetes, sino que son debidos al efecto de otros factores tanto genéticos como ambientales o de causa desconocida. Esto supone que cuando nace un niño malformado de una madre diabética, se debe efectuar una evaluación diagnóstica muy detallada antes de considerar que el niño malformado presenta una embriofetopatía diabética. La razón para este cuidadoso diagnóstico es que el riesgo de repetición puede ser radicalmente diferente. Por ejemplo, si el niño malformado presentara defectos debidos a un gen recesivo y, por tanto, no relacionados con la diabetes materna, su riesgo de repetición sería de un 25%, independientemente de que la mujer siguiera todo el protocolo establecido para mantener los niveles de glucosa dentro de los límites adecuados. Riesgo que, además, es mucho mayor que el que conlleva su enfermedad.

En un estudio previo sobre los datos del ECEMC [Martínez-Frías, 1994], mostrábamos que en los hijos de madres con diabetes mellitus, los defectos congénitos más frecuentes eran los cardiovasculares, pero los más específicamente relacionados con la diabetes eran los de regresión caudal. El conocimiento de la especificidad es de gran importancia para evaluar si los defectos presentes en un niño malformado hijo de una madre diabética, pueden ser atribuidos a la diabetes materna. Por ejemplo, cuando una madre diabética

tiene un niño con un defecto congénito, como puede ser una alteración cardiovascular, ésta puede ser debida a la diabetes materna, pero también podría estar producida por cualquier otro factor. Dilucidar este aspecto es importante, aunque no siempre es fácil, para calcular el riesgo de repetición en otros hijos de esta mujer.

En este trabajo vamos a mostrar las diferencias entre **especificidad y frecuencia** así como su utilidad para establecer el diagnóstico causal en cada niño malformado cuya madre fuera diabética.

Material y Métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC, que es un Programa de investigación sobre las causas de los defectos congénitos y su vigilancia epidemiológica, que se inició en abril de 1976. Desde sus inicios, está metodológicamente estructurado como una red temática de investigación con una estructura de tipo caso-control y de base hospitalaria. Es multicéntrico y multidisciplinario, ya que en él colaboran biólogos, genetistas, bioestadísticos, pediatras, neonatólogos y ginecólogos de hospitales distribuidos por todas las Comunidades Autónomas. Por cada niño malformado y su control, se recogen los mismos datos (alrededor de 311), en unos protocolos comunes para todos. Desde abril de 1976 y hasta diciembre de 1979, los datos se recogieron sólo sobre recién nacidos vivos. Desde 1980 se incluyeron también los recién nacidos muertos.

La metodología de funcionamiento del ECEMC se especifica en un Manual Operacional [Martínez-Frías, 2003]. Desde abril de 1976 hasta marzo de 2003, se han controlado 2.023.155 recién nacidos vivos, de los que 33.076 fueron niños con defectos congénitos mayores o menores.

Defectos seleccionados: Se han seleccionado 14 defectos o grupos de defectos para los que se ha probado que están relacionados con la diabetes materna. Hemos excluido los defectos del tubo neural (DTN), porque son los más afectados por la interrupción de la gestación tras el diagnóstico prenatal. Se han añadido otros tres defectos (hipospadias, nevus/angiomas, y atresias digestivas) de los que no conocemos estudios epidemiológicos que los hayan relacionado con la diabetes materna. Uno de estos tres de-

fectos es de baja frecuencia en nuestra población (las atresias digestivas), y los otros dos son de los más frecuentes. Los tres se han incluido como control del análisis.

Grupos de estudio: Del total de 33.076 niños malformados, hemos excluido 4.069 niños que tenían algún síndrome reconocido, quedando 29.007. De estos 29.007 niños malformados se excluyeron 759 casos porque sus madres tuvieron diabetes gestacional y 1.006 en los que el dato sobre la diabetes materna no estaba especificado. Por tanto, el total de casos utilizados en este trabajo son 27.242 niños malformados. Con éstos hemos establecido los siguientes grupos de trabajo: El primero incluye 38 niños en los que habíamos diagnosticado una embriofetopatía diabética. Este grupo, que lógicamente va a tener la mayoría de los defectos que hemos seleccionado para el estudio, servirá de control y para ilustrar mejor los conceptos de frecuencia y especificidad. El segundo grupo incluye al resto de 64 niños malformados que, aunque las madres eran diabéticas, por diferentes razones, no se pudieron diagnosticar como embriofetopatías, sino sólo como niños malformados. Este grupo va a servir para ilustrar las dificultades diagnósticas de los niños malformados hijos de madres diabéticas. Por último, el grupo constituido por 27.140 niños malformados cuyas madres no eran diabéticas, será el

grupo que utilizaremos para la comparación de las cifras de frecuencia de los defectos de los niños de los dos grupos de madres diabéticas.

Cálculo de la frecuencia relativa (FR): Consiste en calcular las veces que es mayor la frecuencia de cada defecto observada en los niños cuyas madres eran diabéticas, en relación con la frecuencia observada para cada defecto en el grupo de los niños cuyas madres no son diabéticas. Para ello, basta dividir la frecuencia observada para cada defecto en los dos primeros grupos por la frecuencia observada en los niños de madres no diabéticas.

Análisis estadísticos utilizados: Para este trabajo, se ha utilizado el test de la Chi-cuadrado con un grado de libertad, para la comparación en tablas dos por dos. Cuando alguno de los números esperados era menor de 5 se aplicó el test de Fisher.

Resultados

En primer lugar, hay que considerar que las tablas que vamos a describir, analizan defectos congénitos y no niños con defectos congénitos. Es decir, que un niño con varios defectos va a ser contabilizado al estudiar cada uno de los defectos congénitos que presente. Por ello, si sumáramos

TABLA 1

FRECUENCIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS EN NIÑOS DIAGNOSTICADOS COMO EMBRIOFETOPATÍA DIABÉTICA, HIJOS MALFORMADOS DE MADRES DIABÉTICAS SIN DIAGNÓSTICO Y RESTO DE NIÑOS MALFORMADOS DE MADRES NO DIABÉTICAS

GRUPOS DE DEFECTOS	EMBRIOFETOPATÍA POR DIABETES MELLITUS (N=38)			RESTO DE MALFORMADOS DE MADRES CON DIABETES MELLITUS (N= 64)			RESTO DE MALFORMADOS DE MADRES SIN DIABETES (N=27.140)	
	Nº	%	FR	Nº	%	FR	Nº	%
Sistema Nervioso Central (Exc. DTN)	5	13,16	3,31*	8	12,50	3,14*	1.081	3,98
Defectos Cardiovasculares	15	39,47	5,91**	15	23,44	3,51**	1.813	6,68
Anotia/Microtia y Orejas Displásicas	7	18,42	5,56**	0	0,00	-	899	3,31
Red. de Extremidades (Superiores)	5	13,16	5,35**	2	3,13	1,27	669	2,46
Red. de Extremidades (Inferiores)	9	23,68	20,24**	1	1,56	1,33	318	1,17
Red. de Extremidades (Sup.+Inf.)	12	31,58	9,4**	2	3,13	0,93	911	3,36
Alteraciones Vertebrales	17	44,74	41,05**	1	1,56	1,43	297	1,09
Agnesia/Hipoplasia de Sacro	9	23,68	131,56**	0	0,00	-	48	0,18
Anomalías de Costillas	12	31,58	29,24**	3	4,69	4,34*	292	1,08
Polidactilia Preaxial (1º dedo)	5	13,16	11,25**	1	1,56	1,33	318	1,17
Anomalías Renales	7	18,42	4,20*	10	15,63	3,56**	1.192	4,39
Anomalías urinarias (resto)	3	7,89	3,96*	0	0,00	-	539	1,99
Hipospadias	0	0,00	- (a)	6	9,38	0,84	3.048	11,23
Otros defectos de genitales masculinos	5	13,16	4,87**	3	4,69	1,74	734	2,70
Nevus, Angiomas	0	0,00	- (a)	7	10,94	0,94	3.157	11,63
Situs inversus abdominal / Dextrocardia	1	2,63	8,77*	1	1,56	5,02 (b)	81	0,30
Atresias de Intestinales y Esófago	2	5,26	3,11	2	3,13	1,85	460	1,69

* DIFERENCIAS EN RELACIÓN AL GRUPO DE NIÑOS CUYAS MADRES NO ERAN DIABÉTICAS P<0,01.

** P<0,0000

(a) FRECUENCIA MENOR EN EL GRUPO DE EMBRIOFETOPATÍAS: P<0,03

(b) P<0,065

los datos de las tablas el resultado podría ser muy superior al número de casos de cada grupo.

En la Tabla 1 se muestra la frecuencia de los defectos congénitos seleccionados en los tres grupos de niños malformados estudiados. Si observamos los porcentajes de cada defecto, en los niños con embriofetopatía diabética, la mayor frecuencia corresponde a las alteraciones vertebrales (44,74%) seguido por los defectos cardiovasculares (39,47%), las alteraciones de las costillas (31,58%) y los defectos por reducción de las extremidades superiores o inferiores (31,58%). Sin embargo, en el grupo de niños cuyas madres no eran diabéticas, los defectos más frecuentes son el hipospadias (11,63%), los nevus y angiomas (11,23%), seguidos de los cardiovasculares (6,68%) y de las anomalías renales (4,39%). En el grupo de niños malformados hijos de madres diabéticas que no se diagnosticaron como embriofetopatías, las frecuencias son menores, siendo el más frecuente el situs inversus (5,02%), seguido de las anomalías de costillas (4,34%).

Sin embargo, al calcular la FR para cada defectos observamos que el defecto más relacionado con la diabetes materna en los niños con la embriofetopatía diabética no es el más frecuente, sino uno poco frecuente, la agenesia o hipoplasia de sacro; pero su frecuencia en estos niños es 131,56 veces superior a la frecuencia observada en niños cuyas madres no son diabéticas. Esto indica que este defecto, aunque no es el más frecuente, es **el más específico** de la diabetes mellitus. Le siguen en especificidad las alteraciones vertebrales de cualquier parte de la columna (FR=41,05), las anomalías de costillas (FR=29,24), y los defectos por reducción de extremidades (FR=29,24). Un aspecto importante que se debe considerar en el análisis de este grupo de niños con embriofetopatía, es que no estamos calculando la frecuencia de los defectos seleccionados en los hijos de madres diabéticas, ni su relación con la diabetes, ya que estos niños se diagnosticaron precisamente porque tenían esos defectos. Con este análisis simplemente tratamos de mostrar las diferencias entre la frecuencia y la especificidad de esos defectos característicos de los hijos de madres diabéticas. Pero, además, para confirmar el comportamiento de las frecuencias de otros defectos (los tres defectos incluidos que no se han relacionado previamente con la diabetes materna), que, a su vez, muestran distinta prevalencia al nacimiento. Como se observa en la tabla, se constata que tanto el hipospadias como los nevus y angiomas, tienen una frecuencia que es significativamente menor ($p < 0,03$) en los niños con embriofetopatía diabética. Estos datos se deben, sin duda, a que los niños que sólo tienen hipospadias o sólo alguno de los tipos de manchas, al no estar previamente relacionados con la diabetes, se consideran como niños malformados sin más y, en

este trabajo, sólo aparecen en el grupo de niños malformados hijos de madres diabéticas y con una frecuencia que no difiere de la observada en los hijos de madres no diabéticas.

Al analizar el grupo constituido por los niños malformados sin diagnóstico de embriofetopatía cuyas madres eran diabéticas, se aprecia que los defectos del SNC, los cardiovasculares, las anomalías de costillas, y las anomalías renales, son significativamente más frecuentes que en los niños malformados cuyas madres no eran diabéticas. El situs inverso/dextrocardia en estos niños, muestra una frecuencia que es 5 veces superior a la observada en el grupo de niños cuyas madres no eran diabéticas, aunque, posiblemente por el tamaño de la muestra se queda próximo al límite de significación estadística establecido ($p < 0,065$). Estos resultados sugieren que, entre estos niños, algunos tienen defectos debidos a la diabetes materna y otros no. Y estos casos son los que se deben analizar en detalle tanto desde el punto de vista clínico como familiar para poder diferenciar los que se pueden atribuir a la diabetes y aquellos en los que no es tan fácil establecer esa relación.

Con objeto de completar el espectro clínico de los niños malformados cuyas madres eran diabéticas, en la Tabla 2 se indican los defectos congénitos identificados en los niños de los dos grupos de madres diabéticas, que no se consideraron entre los defectos estudiados en la Tabla 1, que no son consecuencia de alguno de los defectos de la Tabla 1, o bien que pudiendo ser parte del efecto de la diabetes, nunca se los ha relacionado por ser los menos frecuentes del patrón completo de defectos producidos por la diabetes mellitus. Si bien, hemos de insistir, que no todo el conjunto de defectos congénitos observados en los hijos de madres diabéticas, están necesariamente relacionados con esta enfermedad materna, como lo corrobora el análisis de las FRs que mostramos en Tabla 1.

En los niños con el diagnóstico de embriofetopatía, los defectos incluidos en la Tabla 2 pueden haberse producido por azar, o bien como consecuencia de la existencia de alguno de los defectos causados por la diabetes. Sin embargo, los observados en los niños malformados sin diagnóstico de embriofetopatía (Tabla 2), no son defectos que se haya demostrado que estén relacionados con la diabetes materna.

Por último, para tratar de documentar la hipótesis, en la Tabla 3 se presentan las frecuencias de consanguinidad entre los padres, y la existencia de parientes de primer grado con defectos congénitos, en los tres grupos de niños malformados. La frecuencia de consanguinidad es similar en todos los grupos no siendo las diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la existencia de parientes afectados, los valores muestrales indican que la mayor proporción

(18,64%) se observa en el grupo de niños malformados cuyas madres eran diabéticas. Aunque los valores de significación son mayores del 5%, debemos destacar que ese valor está muy cerca del convencional 5% ($p=0,089$), por lo que dado el pequeño tamaño de la muestra, no debemos descartarlo totalmente.

Discusión

La **especificidad** del efecto de la diabetes y la **frecuencia** de los defectos observados en los hijos de madres con diabetes, son dos conceptos muy importantes para establecer el diagnóstico. Considerar que un defecto es muy específico de la diabetes, como es el caso de la agenesia de sacro, significa que si nace un niño con agenesia de sacro, hay que descartar que la madre sea diabética, si nace un niño con agenesia de sacro y la madre es diabética, lo más probable es que ese defecto sea consecuencia del efecto teratogénico de la diabetes. Pero esa especificidad no significa que ese defecto sea el que más frecuentemente veremos en los hijos de madres diabéticas. Sin embargo, a pesar de que ya lo expusimos en un trabajo anterior [Martínez-Frías, 1994], estos dos conceptos de especificidad y frecuencia, siguen sin ser bien entendidos. En un reciente trabajo, Chugh y cols. [2003] observan que la alteración de la glucosa afecta fundamentalmente a la parte caudal del cuerpo, y comentan que aunque en la literatura antigua la incidencia de re-

gresión caudal se consideraba la mayor en estas madres, en estudios posteriores [Martínez-Frías, 1994] se indica que la mayor corresponde a las anomalías cardíacas. Por otra parte, ante el concepto de especificidad, la mayoría de ecografistas suelen responder que mientras que diagnostican muchas alteraciones cardiovasculares, renales y del SNC, sin embargo nunca, o muy pocas veces, han diagnosticado una agenesia de sacro. Como se puede apreciar, no se llega a entender que eso ocurre porque los defectos cardiovasculares, del SNC y renales, son muy frecuentes tanto en los hijos de madres diabéticas como en los hijos de madres no diabéticas, mientras que la regresión caudal es mucho menos frecuente, sobre todo en los hijos de las madres no diabéticas.

Mientras que la *especificidad* es de una gran ayuda para el diagnóstico de un niño malformado hijo de una madre diabética, la *frecuencia*, sobre todo la alta frecuencia de ciertos defectos en cualquier tipo de madre (diabética o no), complica el diagnóstico. Por ejemplo, si nace un niño con una cardiopatía congénita grave, o con un defecto renal, y su madre es diabética, aunque sabemos que estas mujeres diabéticas tienen una posibilidad de tener un hijo con estos defectos que es entre 3 y 4 veces mayor que la de las mujeres no diabéticas, eso no ayuda a decidir el diagnóstico, porque la probabilidad de que esos defectos no se relacionen con la diabetes es también alta. Sin embargo, si el niño hubiera tenido una agenesia de sacro, la posibilidad de que no fuera debida a la diabetes es tan pequeña que podemos rechazarla y diagnosticarlo de embriofetopatía diabética. Esta es la razón de que en el grupo de niños malformados cuyas madres eran diabéticas de este trabajo, encontremos que defectos del SNC, cardiovasculares, de costillas y renales sean significativamente más frecuentes en estos niños con madres diabéticas que en los niños cuyas madres no son diabéticas y, sin embargo, no habían sido diagnosticados como embriofetopatía diabética. La razón es muy probable que fuera por falta de información suficiente, ya que hacer ese diagnóstico significa que estamos considerando que esos defectos fueron producidos en ese niño por la diabetes materna. Por el contrario, como se puede apreciar, no hay ningún niño en este grupo que tuviera agenesia de sacro, ya que debido a su alta especificidad, cualquier niño que nazca afectado y su madre sea diabética, a menos que tenga una historia familiar de afectados con esta malformación, se le va a diagnosticar como embriofetopatía diabética.

Por todo esto, cuando nos planteamos el diagnóstico de un niño malformado cuya madre es diabética insulino-dependiente, antes de concluir que el cuadro clínico del niño está producido por la diabetes, se debe descartar primero que los defectos que presenta no sean debidos a cualquier

TABLA 2

OTROS DEFECTOS CONGÉNITOS OBSERVADOS EN LOS HIJOS DE MADRES DIABÉTICAS

DEFECTOS CONGÉNITOS	EMBRIOFETOPATÍA POR DIABETES MELLITUS (N=38)	RESTO DE MALFORMADOS DE MADRES CON DIABETES MELLITUS (N= 64)
Macrocefalia	0	3
Atresia coanas/orificios nasales	1	1
Apéndice preauricular	0	3
Glaucoma/ opacidad corneal	1	0
Moebius	1	0
Nevus sebáceo	1	0
Ag/hipoplasia músculo abdominal	1	0
Atres/ausencia vías biliares extrahepáticas	1	0
Hipospadias	0	6
Útero bicone	1	0
Megacolon congénito	0	1
Aplasia cutis en extremidades	0	1

TABLA 3

ANÁLISIS DE LA CONSANGUINIDAD Y DE LA EXISTENCIA DE PARIENTES DE PRIMER GRADO CON DEFECTOS CONGÉNITOS

GRUPOS DE NIÑOS	CONSANGUINIDAD			PARIENTES 1ER GRADO AFECTADOS		
	NO	SÍ	% (*)	NO	SÍ	% (*)
Niños con embriofetopatía diabética	37	0 (0,00-9,49)	--	35	2 (0,66-18,19)	5,41
Niños malformados con madres diabéticas	61	2 (0,39-11,00)	3,17	48	11 (9,69-30,91)	18,64
Niños malformados con madres no diabéticas	25.667	797 (2,81-3,22)	3,01	23.213	3.033 (11,17-11,95)	11,57

*(Límites- confianza del porcentaje) al 95%

otro agente causal. No se debe dejar de considerar que las madres diabéticas también pueden tener hijos con malformaciones debidas a otras causas conocidas, como ciertas alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales más o menos crípticas, hijos con síndromes genéticos dominantes o recesivos y con defectos congénitos de causa desconocida. Aspecto que es muy importante considerar antes de "poner la etiqueta" de embriofetopatía, porque eso va a condicionar el riesgo de repetición y la información que se debe dar a la familia. Todas estas consideraciones diagnósticas van a influir, sin duda, en la frecuencia de niños diagnosticados como embriofetopatía diabética en diferentes estudios.

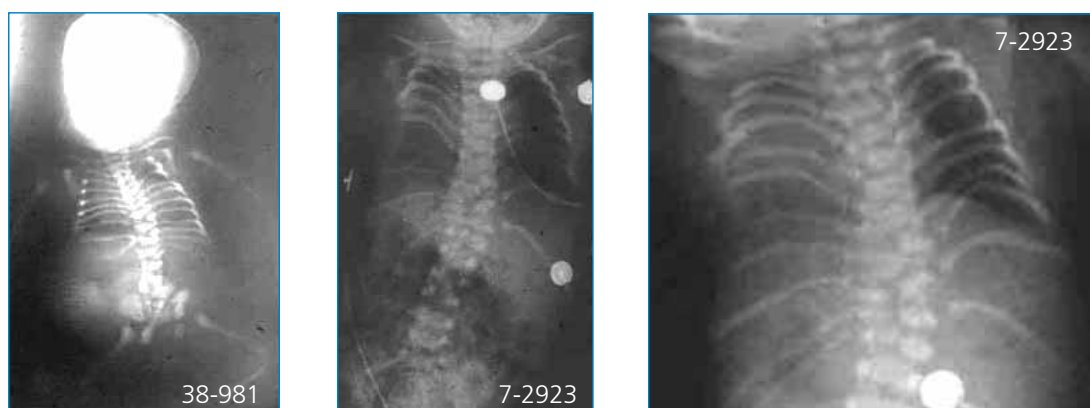
Así, en nuestros datos, obtenemos hallazgos interesantes que ilustran lo que hemos comentado. En primer lugar, en el grupo de niños malformados hijos de madres diabéticas, hay niños que aún teniendo defectos muy frecuentes (pero no demasiado específicos) de la embriofetopatía diabética (como defectos del SNC, cardiovasculares y renales), no se han diagnosticado como tales; incluso también hay otros niños cuyos defectos son bastante más específicos de la diabetes como las anomalías de costillas, que tampoco se han incluido como debidos a la diabetes. Además, el hecho de que las diferencias con el grupo de madres no diabéticas sean significativas, nos indica que alguno de esos casos deberían tener el diagnóstico de embriofetopatía. Sin embargo, cuando falta información, sea clínica, de laboratorio o familiar, es difícil decidir el diagnóstico concreto del niño, incluso siendo hijo de una mujer diabética. Para ello, se necesita disponer del estudio cromosómico de alta resolución y de citogenética molecular, de ciertos estudios complementarios como metabólicos, bioquímicos, así como de anatomía patológica en caso de muerte del recién nacido, que permitan discernir si se trataba de un síndrome genético. El diagnóstico también depende de la existencia de parientes de primer grado con defectos congénitos simila-

res, y de la existencia de consanguinidad entre los padres. De hecho, como hemos observado en la Tabla 3, en el grupo de niños malformados hijos de madres diabéticas, la frecuencia muestral de parientes de primer grado afectados es mayor que en el grupo de casos cuyas madres no eran diabéticas (18,64% vs. 11,57).

El situs inversus abdominal/dextrocardia y las anomalías de costillas, que en el grupo de niños malformados con madre diabética tienen frecuencias que son 5 y 4,34 veces superiores respectivamente, a las observadas en los hijos de madres no diabéticas, merecen un comentario aparte. En el año 2001 publicamos un trabajo epidemiológico [Martínez-Frías, 2001], en el que se mostraba que las alteraciones de la lateralidad eran significativamente más frecuentes entre los hijos de madres diabéticas. El hecho de que en el grupo de niños malformados con madres diabéticas exista un caso que no se ha diagnosticado como embriofetopatía se debe a que nació en el año 1995 y no se pudo diagnosticar después en la revisión que se hizo de los casos antiguos por no disponer de información adicional. En relación con las alteraciones de las costillas, aunque sean muy frecuentes en los hijos de madres diabéticas, si éstas no se acompañan de otros defectos que permitan la identificación de la embriofetopatía, el diagnóstico es muy difícil. Esta dificultad se basa en que estos defectos axiales, constituyen un defecto de zona de desarrollo [Martínez-Frías y cols. 1998; Martínez-Frías, 2004], y se presentan en distintos síndromes y con el mismo aspecto. En la Figura 1, se pueden observar tres radiografías de dos niños diagnosticados con la embriofetopatía diabética que, muestran un fenotipo claro de Jarcho-Levin; fenotipo que se observa en muchos tipos de síndromes y cuadros malformativos [Martínez-Frías, 2004]. Incluso si los casos de la Figura 1 tuvieran anomalías renales y/o atresia de ano, podrían ser diagnosticados de síndrome de Casamassima, ya que incluye esos defectos que, por otra parte, se observan con frecuencia en los hi-

FIGURA 1

RADIOGRAFÍAS DE DOS NIÑOS CON EMBRIOFETOPATÍA DIABÉTICA, QUE MUESTRAN DIFERENTES GRADOS DE EXPRESIÓN DEL DEFECTO DE ZONA DE DESARROLLO ESPONDILO-COSTAL



jos de madres diabéticas. La diferencia es que los síndromes comentados tienen una herencia autosómica recesiva y, por tanto, un riesgo de repetición en cada embarazo de un 25%, que no sólo es superior al riesgo de la diabetes, sino que no se va a modificar con un buen control de las cifras de glucosa de la madre.

En la Figura 2, se puede observar un caso con alteraciones costo-vertebrales y defectos por reducción de extremidades (especialmente inferiores), junto con alteraciones renales y urinarias, que también podrían corresponder a diferentes síndromes clínicos. No obstante, al darse junto a la presencia de alteraciones del pabellón auricular y de polidactilia preaxial en los pies, con ausencia de consanguinidad y de una historia familiar de defectos congénitos, y con un cariotipo normal, permitió el diagnóstico de embriofetopatía diabética.

Como conclusión, queremos destacar la necesidad de efectuar un detallado examen clínico en todo niño malformado hijo de una madre diabética, igual que si la madre no tuviera esa enfermedad. Se debe descartar que exista una alteración cromosómica mediante el análisis con cromosomas de alta resolución (850 bandas) y técnicas de FISH si fueran necesario, realizar los análisis bioquímicos y metabólicos pertinentes, hacer una detallada historia familiar para descartar que el cuadro clínico sea hereditario, bien dominante o recesivo, y elaborar una exhaustiva historia del embarazo, incluyendo las exposiciones maternas y paternas a productos químicos (sobre todo disolventes orgáni-

cos), antes de concluir que los defectos del niño son producidos por la diabetes materna. Tener en cuenta estos aspectos es, en la actualidad, mucho más importante que hace años debido al gran incremento de personas con diabetes que se viene observando, como consecuencia de los estilos de vida.

FIGURA 2

NIÑO CON EMBRIOFETOPATÍA DIABÉTICA



Referencias

- Chugh SS, Wallner EI, Kanwar YS. (2003): Renal development in high-glucose ambience and diabetic embryopathy. *Seminars in Nephrology* 23:583-592.
- Kucera J. (1971): Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic mothers. *J Reprod Med* 7:61-70.
- Martínez-Frías ML. (1994): Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: Identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1994; 51:108-113.
- Martínez-Frías ML. (2001): Heterotaxia as an outcome of maternal diabetes: An epidemiological study. *Am J Med Genet* 99:142-146.
- Martínez-Frías ML. (2003): *Manual Operacional del ECEMC*. Ed. M.L. Martínez-Frías y E. Bermejo.
- Martínez-Frías ML. (2004): Editorial Comment: Segmentation anomalies of the vertebras and ribs: One expression of the primary developmental field. *128A:127-131*.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76:291-296.
- Mills JL. (1982): Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 25:385-394.

INTOXICACIÓN CRÓNICA POR MONÓXIDO DE CARBONO DURANTE EL EMBARAZO: PRESENTACIÓN DE UN CASO

P. Fernández Martín¹, E. Rodríguez-Pinilla¹, B. Rato Barrio¹, G. Dequino¹,
C. Mejías Pavón¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

¹ Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ² Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense, Madrid.

Summary

Title: Chronic carbon monoxide poisoning during pregnancy: Presentation of a case.

Here we present a case of chronic carbon monoxide (CO) poisoning during pregnancy. The pregnant women suffered from headache, vomiting, dizziness...since the very beginning, which were considered symptoms of her pregnancy. The sudden death of a couple of birds 24 hours after they were located in her kitchen, put the physician on the scent, and when the appropriate analyses were made the CO chronic intoxication was confirmed.

We would like to call the attention that the symptoms of the carbon monoxide poisoning during pregnancy could be easily confused with the typical gestation symptoms. Thus, a deep analysis of the maternal characteristics and circumstances should be always done to disregard all the potential risk factors, even for those symptoms that could be attributed to the pregnancy, because the risk for the embryo and fetus could be highly different.

Introducción

El monóxido de carbono (CO) es un gas incoloro, inodoro, insípido y no irritante. La combustión incompleta de hidrocarburos constituye una *fuentes exógena* de producción de CO (contaminación ambiental, laboral, doméstica...), así como el *tabaquismo* que es una exposición exógena crónica a CO (los fumadores tienen niveles de carboxihemoglobina significativamente más altos que los no fumadores). Además, existe una producción *endógena* de CO procedente, mayoritariamente, del catabolismo de la hemoglobina [Goodman y col., 1996].

El CO ingresa al organismo por vía inhalatoria, siendo absorbido con facilidad por los pulmones. Presenta una altísima afinidad por la hemoglobina, con la que se combina formando *carboxihemoglobina*, reduciendo el transporte de oxígeno y dificultando la disociación de la oxihemoglobina, lo que da lugar a una situación de *hipoxia tisular* potenciada por la toxicidad directa del CO sobre los enzimas respiratorios (citocromos y mioglobina). También se postulan otros posibles mecanismos de toxicidad del CO: daño del sistema nervioso central por reperusión con producción de radicales libres (posterior a la fase aguda) y desmielinización reversible por peroxidación lipídica [Ernest y col., 1998].

La sintomatología de la intoxicación por CO depende tanto de la acción directa del tóxico (la hipoxia) como de los mecanismos compensatorios del organismo, siendo los síntomas y signos más intensos en aquellos órganos con mayores necesidades de oxígeno (sistema nervioso central y corazón), por lo que se producen cefaleas, vértigos, mareos, debilidad, náuseas, vómitos, alteraciones de la consciencia, taquicardia, angor, taquipnea, edema agudo de pulmón, mioclonías, calambres, coloración rojo intenso de los labios, cianosis, hemorragias retinianas, lesiones eritemato-bullosas, síntomas neuropsiquiátricos...

Respecto a las intoxicaciones por CO durante la gestación, la mayoría de los casos ocurren por una inadecuada combustión de aparatos de uso doméstico (cocinas, calentadores...) [Pomes y col., 2003]. El CO atraviesa la placenta por mecanismos de difusión, siendo los niveles de la carboxihemoglobina fetal, al cabo de algunas horas, superiores a los maternos [Pomes y col., 2003]. Esto se debe a que la hemoglobina fetal tiene una mayor afinidad por el CO, por lo que las intoxicaciones maternas suponen un riesgo para el embrión y el feto.

Las características de la intoxicación materna por CO (aguda o crónica, leve, moderada o grave) se utilizan de forma *orientativa* para poder hacer una estimación del riesgo para el desarrollo embrionario/fetal, aunque no se puede establecer una correlación exacta. La mayoría de los datos

publicados hacen referencia al riesgo para muerte fetal intraútero (casi siempre relacionado con coma materno), y a deficiencias neurológicas (por encefalopatía anóxica) en los recién nacidos de mujeres que durante el embarazo tuvieron *intoxicaciones graves* por CO [Schaefer y cols., 2001; Koppelman y Plaut, 1998; Hennequin y cols., 1993; Koren y cols., 1991; Woody y Brewster, 1990; Caravati y cols., 1988].

En los casos de *intoxicaciones moderadas o leves*, no se puede descartar un riesgo, aunque se considera que muy probablemente éste sea bajo. Sin embargo, en el momento actual no hay estudios controlados que lo hayan cuantificado, posiblemente por las dificultades existentes para hacerlo. Mucho más si tenemos en cuenta que los problemas neurológicos pueden aparecer más tarde y no al nacimiento, sobre todo en exposiciones fetales no muy intensas.

El *mecanismo tóxico* del CO sobre el desarrollo embrionario/fetal, al igual, que en el adulto, es la hipoxia tisular. Cuando el daño ocurre en el periodo embrionario se han descrito malformaciones del sistema nervioso (disgenesia telencefálica, disminución del volumen cerebelar en experimentación animal), del sistema esquelético (malformaciones en manos y pies, agenesia de extremidades, hipoplasia mandibular...) y fisuras de paladar (descritas también en hijos de madres fumadoras) [Pomes y col., 2003]. Asimismo se ha descrito retraso del crecimiento tanto intrauterino como postnatal, mayor riesgo para parto prematuro y también se sugiere una posible relación con el síndrome de muerte súbita del lactante (asociada igualmente con el hábito tabáquico materno) [Pomes y col., 2003].

El *tratamiento* de la intoxicación grave por CO durante la gestación, además de retirar a la paciente de la fuente de emisión, debe incluir la utilización de oxigenoterapia (hiperbárica, según la mayoría de los autores) durante *un tiempo superior* al que se utilizaría en una mujer no embarazada por la mayor afinidad de la hemoglobina fetal por el CO que la materna [Harrison y col., 1998].

Presentación del caso

En el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE) se recibe la llamada de una mujer de 33 años, gestante de 20 semanas+3 días, con el antecedente de un aborto espontáneo de primer trimestre, quien nos refiere la siguiente situación: desde el principio del embarazo, tuvo malestar general, vómitos y cefaleas por lo que consultó con su médico de cabecera y con su tocólogo en diversas ocasiones. Estos consideraron que dichos síntomas de debían al propio embarazo y que no tenían ninguna repercusión patológica para la paciente ni para el buen desarrollo de la gestación. La embarazada era asmática crónica y fumaba aproximadamente unos 8 cigarrillos al día.

En la semana 20 de gestación, la paciente acude al neumólogo para un control rutinario de su proceso asmático, y le comenta la sintomatología que presenta en este embarazo (cefaleas, malestar general, vómitos). En esa conversación, la embarazada, y de modo coloquial, le dice a su médico que últimamente tiene "tan mala suerte que hasta los periquitos que le ha dejado su padre para que los cuide, han aparecido muertos en la cocina cuando sólo llevaban un día en su casa".

El neumólogo, atento a los comentarios de la paciente, asocia los síntomas por ella referidos con la muerte de las aves y el lugar dónde ha ocurrido (la cocina), sospechando que la mujer puede tener una *intoxicación crónica por monóxido de carbono*, por una mala combustión de la cocina. Solicita la determinación de carboxihemoglobina en sangre materna y se confirma la intoxicación. Su llamada al SITE fue para preguntar por el riesgo de esa intoxicación para el embrión y el feto.

Evaluación del Riesgo

En el caso que nos ocupa, la paciente desconocía los niveles de carboxihemoglobina, pero los síntomas que había tenido no fueron graves. De hecho, una vez identificada la intoxicación (en la semana 20 de embarazo) no precisó oxigenoterapia y el tratamiento se limitó a eliminar la exposición de la paciente a la fuente de emisión de CO mediante la clausura de la cocina hasta su arreglo. Además, el estudio ecográfico realizado en ese momento, para valorar el desarrollo y bienestar fetal, no mostró alteraciones.

Con estos datos tranquilizadores, y teniendo en cuenta que la práctica totalidad de los casos descritos de fetos o recién nacidos afectados han ocurrido tras intoxicaciones maternas graves, se consideró que la probabilidad de afectación fetal era muy baja.

No obstante, en base a que no disponíamos de los datos de la bioquímica materna en el momento de la intoxicación, y teniendo en cuenta la posible acción concomitante con el tabaco (la mujer era fumadora de unos ocho cigarrillos al día), se le insistió en que una vez producido el parto, informara de estos aspectos al neonatólogo, para que valorase la realización de un seguimiento neurológico postnatal del recién nacido.

Comentarios

Afortunadamente, hoy día los casos de intoxicaciones maternas por CO durante el embarazo son muy poco frecuentes. De todas las consultas recibidas en el SITE desde sus comienzos hasta el mes de julio del año 2004, sólo cua-

tro (el 0,011%) fueron para preguntar sobre intoxicaciones maternas por CO. Sin embargo, el caso que presentamos nos hace considerar que es posible que esta situación pueda ser más frecuente pero que no sea detectada debido a que los síntomas, en especial cuando las intoxicaciones son leves o moderadas, pueden ser atribuidos al propio embarazo. Por esto, nos parece importante llamar la atención sobre esta circunstancia e insistir en que se debe realizar una detallada anamnesis y, como en este caso, estar atentos a los comentarios de la paciente. Además, este caso muestra la importancia que tiene analizar todos los posibles factores que puedan ser responsables de cada síntoma (aunque puedan ser también debidos al propio embarazo), porque el riesgo para el embrión y feto (e, incluso, para la madre), puede ser totalmente diferente dependiendo de la causa.

En la situación de una intoxicación crónica por CO, la acción preventiva es muy sencilla: basta tener un adecuado mantenimiento de los aparatos relacionados con la combustión tanto en el ámbito doméstico como profesional [Ernst y col., 1998]. Sin embargo, en este punto, de nuevo hemos de insistir en el efecto del tabaco, ya que las gestantes consumidoras de tabaco están expuestas de forma crónica al CO. Por ello, la única medida preventiva es evitar el consumo de tabaco durante el embarazo. Esto evitaría también el incremento del riesgo para defectos congénitos (tales como fisuras orales), así como para retraso del crecimiento intrauterino y muerte súbita del lactante... que se relacionan con otros componentes del tabaco [Werler, 1997].

El importante desarrollo de la biotecnología ha hecho que las pruebas complementarias (analíticas, de imagen...) sean, en muchas patologías, decisivas para el diagnóstico. No obstante, debemos seguir teniendo en cuenta que una buena anamnesis sigue brindando una información muy valiosa.

Referencias

- Caravati EM, Adams CJ, Joyce SM, Schafer NC (1988): Fetal toxicity associated with maternal carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 17:714-17.
- Ernst A, Zibrak JD (1998): Carbon Monoxide Poisoning. *The N Eng J Med* 339:1603-1608.
- Hennequin Y, Blum D, Vamos E, Steppe M, Goedseels J, Cavatorta E (1993): In-utero carbon monoxide poisoning and multiple fetal abnormalities. *Lancet* 341:240.
- Klaassen C en Goodman and Gilman A (1996): Tóxicos ambientales no metálicos (contaminantes atmosféricos, solventes y vapores y plaguicidas). En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Vol. 2: Pags: 1784-1787. Ed. Graw-Hill Interamericana.
- Kopelman AE, Plaut TA: Fetal compromise caused by maternal carbon monoxide poisoning. *J Perinat* 18:74-7, 1998.
- Koren G, Sharav T, Patuszak A, Garrettson LK, Hill K, Samson I, Rorem M, King A, Dolgin JE (1991): A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reproductive Toxicology* 5:397-405.
- Linden H, Lovejoy F en Harrison TR (1998): Intoxicación aguda y sobredosis medicamentosa. En: *Principios de Medicina Interna*. Vol.2: Pags. 2893. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana.
- McElhatton P, Garbis H, Schaefer Ch (2001): Poisons and overdoses. Drugs during pregnancy and lactation. En: *Handbook of prescription drugs and comparative risk assessment*. Pags. 206-207. Ed. Elsevier.
- Pomes C, Barrena N, Felmer A, Perderos C, Oyarzún E (2003): Intoxicación por Monóxido de Carbono en el Embarazo. *Rev Chilén Obstet y Ginecol*. 68:140-145.
- Werler MM. Teratogen update: smoking and reproductive outcomes. *Teratology* 1997;55:382-8.
- Woody RC, Brewster MA: Telencephalic dysgenesis associated with presumptive maternal carbon monoxide intoxication in the first trimester of pregnancy. *J Toxicol Clin Toxicol* 28: 467-75, 1990.

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

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA EN LOS ÚLTIMOS 24 AÑOS

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

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

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

Summary

Title: Surveillance of congenital anomalies in Spain during the last 24 years.

As a part of the usual surveillance of congenital anomalies performed in the ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Anomalies) database, we have analysed the information gathered in the period 1980-2003, during which a total of 1,941,742 newborn infants were surveyed. The ECEMC registry covered 26.48% of total births occurred in Spain in 2002. We have studied the global prevalence of infants with congenital anomalies in 3 different periods: a) before the passing of the law permitting voluntary interruption of gestation -VIG- following prenatal detection of anomalies (1980-85); b) after such passing (1986-2002); and c) year 2003. The baseline frequency of congenital anomalies corresponds to the period 1980-1985. Comparisons with this baseline mainly indicate the impact of VIG on the birth prevalence for defects which are prenatally detectable. The global prevalence continues diminishing over the years, and the significant decrease can also be observed in 13 out of 17 Spanish Autonomous Regions. All these decreases are mostly attributable to the impact of VIG. When studying the time distribution of the frequency of some selected anomalies, as well as their geographical distribution, we have observed that VIG plays an important role. However, it is difficult to get information on VIGs. The problem is that if it is not registered on a routine basis and with complete data on exposures and other variables, it will be impossible to perform analytic studies on the causes of birth defects.

A question that has recently raised is the increasing number of immigrants in Spain. We have analysed the distribution of the control group of the ECEMC by country from which the parents come from. On the other hand, we have also analysed the evolution along the time of the proportion of different ethnic groups in the control group.

Finally, in spite of the decreasing frequency of congenital anomalies, it should be considered that such decrease is mainly due to the impact of VIG, so we underline the need of investigating in order to reach primary prevention of birth defects, and applying the known preventive measures, getting infants being born healthy.

Introducción

Mediante la vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos se trata de conocer cuáles son los patrones normales de distribución de su frecuencia, en el tiempo y en el espacio, con el fin de detectar posibles variaciones en la misma, que puedan darnos pautas acerca de los agentes causales. La hipótesis de partida es que si en un momento dado se introduce en un determinado ámbito un agente capaz de alterar el desarrollo prenatal (teratógeno), ello va a dar lugar a un incremento en la frecuencia de ciertos defectos. De forma análoga, si en lugar de un teratógeno lo que se introduce es un factor preventivo, lo que se observará será una reducción de la frecuencia de los defectos que es capaz de prevenir.

Desde la identificación de la talidomida como teratógeno a principios de los años 60 [Lenz, 1962], hace ya más de 40 años, la investigación sobre los defectos congénitos se ha centrado, fundamentalmente en la búsqueda

de nuevos teratógenos, y no tanto en la investigación sobre factores o agentes preventivos. Sin embargo, interesa tanto la identificación de los teratógenos (para limitar o evitar en lo posible la exposición en los periodos sensibles del desarrollo), como de los factores preventivos (para procurar que su efecto positivo se haga extensivo al mayor número de individuos que sea posible). Sólo en la última década, desde que se conoció el papel preventivo del ácido fólico en relación con los defectos del cierre del tubo neural [MRC Vitamin Study Research Group, 1991], se ha abierto otro camino en la investigación sobre los defectos congénitos. En los últimos años, también la Genética está cruzando su camino con el de la Teratología, habiéndose identificado ya diversos genotipos con diferente susceptibilidad a la acción de distintos teratógenos, como por ejemplo el alcohol. Y en la base de todas estas disciplinas, se encuentra la Epidemiología, sirviendo en todo caso como instrumento en la identificación y cuantificación de riesgos. De este modo se habla

de la Terato-epidemiología, de Epidemiología del Genoma Humano, etc.

A lo largo de este capítulo mostraremos los principales resultados de la vigilancia epidemiológica que habitualmente se lleva a cabo en el ECEMC, y que sirve de base para el resto de las investigaciones que se abordan en el grupo.

Material y Métodos

1. Material

Para efectuar la vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos en España, hemos analizado la información contenida en la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Para aquellos menos familiarizados con el ECEMC, haremos un breve resumen acerca de su funcionamiento.

El ECEMC fue creado en 1976 como un programa de investigación clínica y epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos. Para ello, se estructuró como un sistema permanente de registro de niños recién nacidos, que tiene *base hospitalaria y es de tipo caso-control*. En el registro del ECEMC se definen como casos aquellos niños que presentan algún defecto mayor o menor detectable durante los tres primeros días de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración de los neonatos. Para cada niño malformado que nace en cualquiera de los hospitales colaboradores se selecciona un *control*, definido como el siguiente nacimiento del mismo sexo que el caso, que ocurre en el mismo hospital, siempre que no presente defectos congénitos. Tanto para los casos como para los controles se recogen más de 300 datos por cada niño, que figuran en los protocolos del ECEMC, y abarcan información sobre la historia obstétrica y familiar, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades y tratamientos crónicos paternos, exposición prenatal a medicamentos y otros productos químicos, a factores físicos, exposiciones ocupacionales, y otras ocurridas durante el embarazo. Se obtiene además el cómputo de nacimientos ocurridos en el hospital, que constituyen los denominadores para efectuar el cálculo de las frecuencias de defectos congénitos. La metodología del ECEMC está descrita en el "Manual Operacional del ECEMC" [Martínez-Frías, 2003], que recoge la normativa común que rige todo el funcionamiento del mismo y que debe ser cumplida indefectiblemente por todos los médicos y centros que participan en el mismo.

Desde sus inicios, se han controlado en el ECEMC más de 2 millones de niños recién nacidos, procedentes de un total de 138 hospitales ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra. Se ha

recogido información de 34.003 niños malformados y un número similar de recién nacidos no malformados (controles). En la Sección VIII de este Boletín figura la relación de todos los centros que participan (actualmente colaboran 82 hospitales) o que han participado en el ECEMC. Los cerca de 400 médicos que colaboran desde dichos hospitales se detallan en la Sección VII de este Boletín, e integran el Grupo Periférico del ECEMC. Por su parte, el Grupo Coordinador del ECEMC, que desarrolla su actividad en el CIAC (Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo, está constituido por biólogos, médicos y especialistas en Estadística e Informática. Ambos grupos (Periférico y Coordinador), que desde 1976 constituyen lo que hoy se considera una "*Red temática de investigación sobre los defectos congénitos*", mantienen una estrecha colaboración para desarrollar la investigación en forma multidisciplinaria, abarcando las áreas de Epidemiología, Dismorfología, Genética clínica, Citogenética de alta resolución y molecular, Teratología, Pediatría, Obstetricia y diagnóstico prenatal. En la Sección VI de este Boletín se incluye una relación de las publicaciones del grupo en las que se hallan recogidos los resultados de dicha investigación.

a) Población estudiada

En la Tabla 1 mostramos el tamaño de la población estudiada por el ECEMC en diferentes periodos de tiempo. Desde Abril de 1976 hasta Diciembre de 2003, que es el último año analizado, se controlaron un total de 2.073.531 recién nacidos vivos (RNV) de los que 33.398 (1,61%) presentaban defectos congénitos. Desde Enero de 1980 se empezaron a recoger datos sobre recién nacidos muertos (RNM), y hasta Diciembre de 2003, se registraron 12.190 RNM, de los que 605 (4,96%) fueron malformados.

También en la Tabla 1, bajo esos datos globales, figura el total de recién nacidos (vivos o muertos) controlados en 3 periodos de tiempo: antes de la aprobación en España de la ley por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo tras la detección prenatal de defectos congénitos (período 1980-85), después de dicha aprobación (1986-2002) y el año 2003. La población total de recién nacidos controlados en el periodo estudiado en este capítulo (1980-2003), asciende a 1.941.742 neonatos, de los que en 31.646 (1,63%) se detectaron defectos congénitos. No utilizaremos los datos sobre los recién nacidos vivos controlados en el periodo comprendido entre 1976 y 1979, que figuran en la primera línea de la tabla, porque lo que vamos a analizar son datos referidos a los recién nacidos totales (RNV + RNM), y por ello deben limitarse al periodo comprendido entre Enero de 1980 y Diciembre de 2003.

TABLA 1
POBLACIÓN ESTUDIADA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE TIEMPO

	Malformados		Total RN
	Nº.	%	
Total recién nacidos vivos			
Periodo: Abril 1976-diciembre 1979	2.357	1,64	143.979
Periodo: 1980-2003	31.041	1,61	1.929.552
Total recién nacidos muertos			
Periodo: 1980-2003	605	4,96	12.190
Total recién nacidos vivos+mueustos			
Periodo: 1980-1985	8.488	2,22	382.390
Periodo: 1986-2002	22.043	1,51	1.456.264
Periodo: 2003	1.115	1,08	103.088

b) Cobertura del registro del ECEMC

En la Tabla 2 mostramos la cobertura del registro de nacimientos del ECEMC, para ofrecer una idea acerca de la representatividad de los datos obtenidos con respecto al total de nacimientos ocurridos en España y en cada una de las diversas Comunidades Autónomas (CC.AA.). Las cifras corresponden al año 2002, que es el último sobre el cual existen datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) [2004], que es la fuente utilizada para efectuar el cálculo de la cobertura.

Para cuantificar dicha cobertura se ha calculado el porcentaje que representan los nacimientos registrados por el ECEMC en cada Comunidad en el año 2002, con respecto al número total de niños recién nacidos contabilizados por el INE en el mismo período.

La cobertura total del registro del ECEMC en el año 2002 fue del 26,48% de los nacimientos nacionales, puesto que del total de 416.518 nacimientos ocurridos en España en 2002, el ECEMC controló 110.284 (Tabla 2).

En cuanto a la cobertura del ECEMC en las distintas Comunidades Autónomas (CC.AA.), en todas ellas fue superior al 10%, salvo en la Comunidad Foral de Navarra (en la que por problemas puntuales no hubo en 2002 ningún hospital que colaborase con el ECEMC) y en las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla (que nunca han colaborado hasta el momento). Las cifras más elevadas se alcanzaron, aparte de La Rioja, en la Región de Murcia (donde el ECEMC controló un 84,27% de los nacimientos), Cantabria (81,34%), Castilla-La Mancha (65,04%) y Extremadura (59,52%).

2. Métodos

Para el estudio de la distribución secular de la frecuencia de los defectos seleccionados se ha efectuado un análisis de regresión lineal (test de la chi-cuadrado con un grado de libertad). Dicho test permite concluir, por una parte,

si es creciente o decreciente la tendencia de la recta a la que se ajusta la distribución de la frecuencia a lo largo del tiempo y, en segundo lugar, si esa tendencia es significativa. El valor de **b** (pendiente de la recta a la cual se ajusta la distribución) que ofrece este análisis, indica que existe una tendencia creciente en el tiempo si **b** es positiva, y si **b** es negativa, que la tendencia es de disminución a lo largo de los años. Cuanto mayor es el valor absoluto de **b**, más vertical es la recta, es decir, más intensa es la caída o el incremento de la frecuencia.

Para varios de los análisis de la distribución de la prevalencia a lo largo del tiempo hemos considerado los datos agregados en 3 períodos de tiempo, como ya anticipamos al detallar el tamaño de la población estudiada:

- 1) Período 1980-1985: considerado como *período de referencia o período base*. La frecuencia registrada durante el mismo es la *frecuencia base o frecuencia basal de los defectos congénitos en nuestra población*. Ello es debido a que en dicho período la frecuencia no estaba alterada por la posibilidad legal de interrumpir el embarazo tras la detección prenatal de alteraciones en el feto, que sí es factible desde que en 1985 se aprobara la Ley Orgánica 9/1985 (BOE 12 de julio).
- 2) Período 1986-2002: si se compara la frecuencia de los defectos congénitos que se pueden detectar prenatalmente registrada en estos años con la observada en el período base, la diferencia entre ambas cifras permite medir el impacto de las IVEs (interrupciones voluntarias del embarazo) sobre la frecuencia neonatal de esos defectos congénitos.
- 3) El tercer y último período considerado es el año 2003, que es el último año analizado y cuyos datos ofrecen una idea acerca de la frecuencia actual de defectos congénitos.

Para el análisis de la distribución por Comunidades Autónomas, se ha aplicado el *test de homogeneidad* (chi-

TABLA 2
COBERTURA DEL REGISTRO DE NACIMIENTOS DEL ECEMC POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS
(Según datos del INE para 2002)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	NACIMIENTOS EN EL ECEMC Año 2002	NACIMIENTOS EN ESPAÑA Año 2002	COBERTURA ECEMC EN 2002 (%)
Andalucía	8.526	81.980	10,40
Aragón	1.499	10.393	14,42
Principado de Asturias	1.454	6.783	21,44
Islas Baleares ^(a)	1.689	10.351	16,32 ^(c)
Canarias ^(b)	3.595	19.020	18,90 ^(b)
Cantabria	3.674	4.517	81,34
Castilla-La Mancha	10.765	16.551	65,04
Castilla y León	6.601	18.058	36,55
Cataluña	10.498	68.314	15,37
Comunidad Valenciana	12.410	43.912	28,26
Extremadura	5.788	9.724	59,52
Galicia	5.038	19.350	26,04
La Rioja ^(c)	2.554	2.537	100,67 ^(c)
Comunidad de Madrid	15.868	63.212	25,10
Región de Murcia	13.062	15.501	84,27
Com. Foral de Navarra	0	5.809	0,00
País Vasco	7.263	18.242	39,81
Ceuta y Melilla	0	2.264	0,00
TOTAL	110.284	416.518	26,48

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

(b) Actualmente, los datos de las Islas Canarias proceden sólo de Tenerife.

(c) El número de nacimientos registrados por el ECEMC en La Rioja fue superior al número de nacimientos contabilizados por el INE procedentes del Registro Civil. Ello es debido a que algunos de los nacimientos ocurridos en La Rioja procedían de otras Comunidades limítrofes en las que luego fueron civilmente inscritos, por lo que no fueron contabilizados en La Rioja por el INE.

cuadrado con $k-1$ grados de libertad, siendo " k " el número de áreas geográficas con datos especificados en cada período de tiempo). La interpretación del test, cuando éste es significativo, es que la distribución geográfica de la prevalencia en el período estudiado es heterogénea, es decir, que existen diferencias entre las frecuencias registradas en las distintas Comunidades.

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

Resultados y Discusión de los mismos

1. Prevalencia Global de Defectos Congénitos

Según los datos más recientes, correspondientes al año 2003, la prevalencia neonatal de defectos congénitos detectables durante los 3 primeros días de vida fue el 1,08%, tal como se puede apreciar en los datos que ya mostrábamos en la Tabla 1. Ello significa que alrededor de 11 de cada 1.000 recién nacidos (vivos o muertos) presentaron defectos congénitos detectables durante esos 3 primeros días de vida.

También en la Tabla 1 es posible apreciar el progresivo descenso que ha venido experimentando la prevalencia neonatal de defectos congénitos en nuestro país a lo largo del período analizado, pasando de una frecuencia basal del 2,22% registrada entre 1980 y 1985, hasta el 1,08% actual, pasando por el 1,51% en el período intermedio comprendido entre 1986 y el año 2002. El descenso observado a partir de dicho momento, en base a nuestros datos, consideramos que es debido, fundamentalmente, al impacto del diagnóstico prenatal de alteraciones y la subsiguiente interrupción de una cierta proporción de gestaciones. No obstante, además del impacto de las interrupciones de embarazos en los que el feto presenta alguna anomalía, es posible que también esté empezando a contribuir a ese descenso de la frecuencia de recién nacidos con anomalías, el progresivo incremento de la cultura sanitaria en nuestro país, fruto de multitud de campañas informativas y del mayor nivel educativo general de la población. Ello implica una aplicación cada vez más generalizada de las pocas medidas preventivas que conocemos en relación con los defectos congénitos (como la planificación de las gestaciones, la suplementación periconcepcional con ácido fólico, el adecuado control médico del embarazo, la evitación de hábi-

tos tóxicos como el tabaquismo o la ingestión de bebidas alcohólicas, la alimentación equilibrada, entre otras). No obstante, nuestra experiencia diaria nos indica que aún queda mucho camino por recorrer en este sentido.

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

El registro del ECEMC, como hemos descrito en el apartado de Material y Métodos, es de base hospitalaria, lo que significa que la unidad espacial del registro es el hospital (cada uno de los 82 que actualmente participan en el Estudio). En cada hospital participante en el Estudio se registran los nacimientos de su área de influencia, y dado que la información se recoge de forma uniforme en todos los hospitales participantes, siguiendo la misma metodología y normativa, permite que los datos obtenidos, aunque sean de distintas áreas, se puedan agregar atendiendo a distintos criterios (por provincias, por Comunidades, etc). Por otra parte, ese mismo hecho hace que los datos sean perfectamente comparables entre sí. De este modo, y dado que en España prácticamente el 100% de los partos tienen lugar en el ámbito hospitalario, si agrupamos los datos de los hospitales de cada Comunidad Autónoma, obtenemos la frecuencia de defectos congénitos en cada Autonomía, y ésta se puede comparar con la del resto de las circunscripciones autonómicas, lo cual ofrece una perspectiva muy amplia acerca de cuál es la situación en nuestro país en relación con los defectos congénitos. Sin embargo, hay dos aspectos que hay que tener en cuenta a la hora de abordar este tipo de estudios en nuestros datos, por la influencia que pueden tener sobre la frecuencia registrada en cada hospital: el primero de ellos, las interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs) tras la detección prenatal de anomalías, y el segundo, la derivación de los embarazos de riesgo a hospitales de referencia capaces de proporcionar la asistencia más adecuada al recién nacido y/o a la madre.

En el período estudiado, hemos registrado un total de 1.012 IVEs, procedentes de 37 hospitales ubicados en 15 Comunidades Autónomas y el Principado de Andorra. Desafortunadamente, la información sobre las IVEs en España es muy difícil de conseguir, y en general no se le concede la gran importancia que realmente tiene para poder dar un adecuado asesoramiento a los padres y para la investigación sobre las causas de los defectos congénitos. Es muy frecuente que las IVEs no sean estudiadas ni desde el punto de vista citogenético, ni anatomopatológico, ni radiológico, ni se les suelen practicar estudios metabólicos y otros estudios complementarios. Además, no se recogen datos sobre los sucesos acaecidos durante los meses de gestación. Por to-

do ello, no se identifican todos los defectos que realmente tienen los fetos, ni se llega a determinar la causa, por lo que tampoco se puede proporcionar a los padres el asesoramiento que precisan para conocer sus riesgos en posibles gestaciones futuras. Por otra parte, dentro de esa tendencia a no considerar las IVEs en su justa medida, incluso en los hospitales en los que se recoge información, la notificación de las mismas podría ser incompleta. Lo cierto es que al ser aún relativamente pocos los hospitales participantes en el ECEMC que aportan información sobre las IVEs realizadas, el incremento de la frecuencia neonatal que supone el hecho de agregar los datos sobre las IVEs es, como se puede comprobar en la Tabla 3, muy leve.

Según los datos más recientes elaborados por la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo, en el año 2002 se realizaron un total de 2.337 IVEs por riesgo fetal (lo cual no implica que todas ellas fueran debidas a la detección de alteraciones en el feto, que es un dato que no especifica la citada fuente del Ministerio), y el ECEMC registró 127 de ellas, que representan el 5,43% del total.

Pero el problema que plantean las IVEs no surge únicamente a la hora de efectuar la vigilancia epidemiológica de las frecuencias, sino también, como hemos señalado, para poder investigar las causas de los defectos congénitos. En el informe publicado por el Ministerio de Sanidad y Consumo sobre las IVEs (al cual se puede acceder a través de Internet: http://www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/profesional_preencion.htm), no se hace ninguna referencia a los potenciales agentes causales en los casos de IVEs con anomalías congénitas. El problema que genera esa carencia de estudios sobre los agentes causales es fácil de entender. Imaginemos que un teratógeno es capaz de alterar el desarrollo prenatal dando lugar a defectos graves que se pueden detectar intraútero. En tal caso, las gestaciones en las que la exposición a dicho teratógeno haya dado lugar a tales defectos son susceptibles de ser interrumpidas, con lo cual disminuirá el porcentaje de recién nacidos expuestos malformados y lógicamente aumentará el porcentaje de recién nacidos expuestos no malformados, de donde incluso se podría deducir en un estudio epidemiológico, que el teratógeno en cuestión reduce el riesgo de nacer con los defectos analizados. Todo ello puede ocurrir si no se tiene en cuenta la posibilidad legal y cada vez más frecuente de interrumpir el embarazo, si continúan sin hacerse estudios adecuados en los abortos y, sobre todo, si no se recogen sistemáticamente los datos sobre los defectos detectados en las IVEs, las exposiciones que tuvieron lugar en esas gestaciones, y la historia familiar.

Con fines de vigilancia epidemiológica, para tratar de solventar el problema que acabamos de plantear, en la ma-

TABLA 3

**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2002 y 2003**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2002			2003			80-85	86-2002	2003
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados				
		Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%			
1:	-	-	-	7201	79	1,10	-	-	-	-	1,01	-
6:	12444	257	2,07	33026	325	0,98	-	-	-	2,07	0,98	-
36:	-	-	-	10921	83	0,76	1045	7	0,67	-	0,78	0,67
45:	20221	241	1,19	-	-	-	-	-	-	1,19	-	-
61:	4143	31	0,75	7630	66	0,87	-	-	-	0,75	0,87	-
62:	2873	91	3,17	20297	380	1,87	1142	19	1,66 *	3,17	1,90	1,75 *
68:	-	-	-	29432	388	1,32	1584	18	1,14	-	1,32	1,14
70:	-	-	-	1520	21	1,38	-	-	-	-	1,38	-
76:	-	-	-	2974	65	2,19	-	-	-	-	2,19	-
79:	-	-	-	16894	190	1,12	1369	11	0,80	-	1,12	0,80
94:	-	-	-	19582	131	0,67	2149	8	0,37	-	0,67	0,37
109:	-	-	-	10567	100	0,95	1464	11	0,75	-	0,94	0,75
128:	-	-	-	2224	11	0,49	-	-	-	-	0,49	-
137:	-	-	-	182	4	2,20	1093	8	0,73	-	2,20	3,64
ANDALUCÍA	39681	620	1,56	162450	1843	1,13	9846	82	0,83 *	1,56	1,14	1,17 *
74:	-	-	-	8190	127	1,55	604	5	0,83	-	1,55	0,83
90:	-	-	-	6025	32	0,53	560	0	0,00	-	0,55	0,00
91:	-	-	-	6192	111	1,79	471	4	0,85	-	1,78	0,85
121:	-	-	-	342	4	1,17	-	-	-	-	1,17	-
ARAGÓN	-	-	-	20749	274	1,32	1635	9	0,55	-	1,32	0,55
17:	-	-	-	4224	62	1,47	271	6	2,21	-	1,75	2,21
52:	2182	41	1,88	1542	29	1,88	-	-	-	1,88	1,88	-
53:	-	-	-	12119	175	1,44	1030	9	0,87	-	1,44	0,87
55:	2964	73	2,46	9824	171	1,74	89	0	0,00 *	2,46	1,93	0,00 *
86:	-	-	-	2858	72	2,52	155	2	1,29	-	2,93	1,92
PRINCIPADO DE ASTURIAS	5146	114	2,22	30567	509	1,67	1545	17	1,10 *	2,22	1,81	1,16 *
16:	2235	61	2,73	8727	198	2,27	560	7	1,25 *	2,73	2,27	1,25 *
130:	-	-	-	1532	31	2,02	1173	15	1,28	-	2,15	1,28
ISLAS BALEARES (b)	2235	61	2,73	10259	229	2,23	1733	22	1,27 *	2,73	2,25	1,27 *
27:	-	-	-	33255	440	1,32	2516	18	0,72	-	1,54	1,42
31:	3112	198	6,36	-	-	-	-	-	-	6,36	-	-
60:	-	-	-	16433	265	1,61	-	-	-	-	1,61	-
69:	-	-	-	197	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
CANARIAS	3112	198	6,36	49885	705	1,41	2516	18	0,72 *	6,36	1,57	1,42 *
28:	-	-	-	38586	718	1,86	2863	57	1,99	-	2,17	1,99
126:	-	-	-	1263	33	2,61	433	7	1,62	-	2,61	1,62
CANTABRIA	-	-	-	39849	751	1,88	3296	64	1,94	-	2,18	1,94

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

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

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

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

TABLA 3 (Continuación)

**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2002 y 2003**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES.(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2002			2003			80-85	86-2002	2003
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados				
		Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%	%	%	%
2:	8032	76	0,95	19365	155	0,80	1006	1	0,10 *	0,95	0,81	0,10 *
3:	7637	207	2,71	19712	307	1,56	1507	16	1,06 *	2,71	1,56	1,06 *
13:	21430	417	1,95	48779	924	1,89	3083	45	1,46	1,95	1,89	1,43
18:	5885	102	1,73	9384	117	1,25	540	5	0,93 *	1,73	1,26	0,93 *
19:	290	4	1,38	2259	39	1,73	756	11	1,46	1,38	1,73	1,46
20:	5306	398	7,50	12917	486	3,76	599	10	1,67 *	7,50	3,78	1,67 *
21:	4521	130	2,88	26901	419	1,56	303	1	0,33 *	2,88	1,55	0,33 *
85:	-	-	-	42862	701	1,64	3094	17	0,55	-	1,63	0,49
97:	-	-	-	4941	47	0,95	-	-	-	-	0,97	-
CASTILLA- LA MANCHA	53101	1334	2,51	187120	3195	1,71	10888	106	0,97 *	2,51	1,71	0,95*
9:	8446	115	1,36	18093	164	0,91	574	12	2,09 *	1,36	0,90	1,40*
14:	9720	82	0,84	18597	189	1,02	1080	20	1,85 **	0,84	1,01	1,85**
38:	12794	268	2,09	31555	561	1,78	1911	28	1,47 *	2,09	1,75	1,31 *
40:	6839	59	0,86	-	-	-	-	-	-	0,86	-	-
51:	12610	493	3,91	30466	1228	4,03	1813	49	2,70	3,91	4,08	2,70
64:	-	-	-	4021	60	1,49	-	-	-	-	1,49	-
73:	-	-	-	6005	84	1,40	338	2	0,59	-	1,42	0,59
84:	-	-	-	15903	230	1,45	1304	22	1,69	-	1,45	1,69
CASTILLA Y LEÓN	50409	1017	2,02	124640	2516	2,02	7020	133	1,89	2,02	2,03	1,80
4:	11116	402	3,62	26287	833	3,17	1586	49	3,09 *	3,62	3,33	3,21
5:	11383	224	1,97	28801	395	1,37	2610	13	0,50 *	1,97	1,37	0,50 *
12:	2732	89	3,26	11269	109	0,97	1023	8	0,78 *	3,26	0,97	0,78 *
37:	7829	112	1,43	-	-	-	-	-	-	1,43	-	-
63:	2586	160	6,19	27958	572	2,05	-	-	-	6,19	2,54	-
75:	-	-	-	10508	196	1,87	943	17	1,80	-	2,08	2,32
77:	-	-	-	16948	221	1,30	-	-	-	-	1,29	-
81:	-	-	-	4145	207	4,99	369	13	3,52	-	5,20	3,52
82:	-	-	-	13960	173	1,24	104	0	0,00	-	1,24	0,00
83:	-	-	-	777	10	1,29	119	1	0,84	-	1,29	0,84
102:	-	-	-	807	6	0,74	106	0	0,00	-	0,74	0,00
110:	-	-	-	3695	81	2,19	834	3	0,36	-	2,61	0,36
120:	-	-	-	871	6	0,69	183	1	0,55	-	0,69	0,55
132:	-	-	-	763	11	1,44	614	0	0,00	-	1,44	0,00
136:	-	-	-	154	2	1,30	206	3	1,46	-	1,30	1,46
CATALUÑA	35646	987	2,77	146943	2822	1,92	8697	108	1,24 *	2,77	2,09	1,32 *

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

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

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

TABLA 3 (Continuación)

**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2002 y 2003**

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES. (a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2002			2003			80-85	86-2002	2003
	Malformados			Malformados			Malformados					
	Total RN	Nº.	%	Total RN	Nº.	%	Total RN	Nº.	%	%	%	%
33:	-	-	-	3723	37	0,99	771	13	1,69	-	1,02	1,69
46:	15854	166	1,05	22430	51	0,23	-	-	-	1,05	0,23	-
50:	3908	75	1,92	19361	299	1,54	2021	18	0,89 *	1,92	1,70	1,33
71:	-	-	-	9508	129	1,36	-	-	-	-	1,39	-
80:	-	-	-	2326	56	2,41	-	-	-	-	2,41	-
111:	-	-	-	2539	38	1,50	486	7	1,44	-	1,50	1,64
116:	-	-	-	7777	89	1,14	1502	5	0,33	-	1,14	0,33
118:	-	-	-	441	4	0,91	-	-	-	-	0,91	-
122:	-	-	-	4069	20	0,49	1223	0	0,00	-	0,49	0,00
123:	-	-	-	5058	49	0,97	-	-	-	-	0,97	-
124:	-	-	-	7106	127	1,79	1788	17	0,95	-	1,75	1,01
125:	-	-	-	5366	123	2,29	156	0	0,00	-	2,29	0,00
131:	-	-	-	391	2	0,51	877	10	1,14	-	0,51	1,14
135:	-	-	-	371	11	2,96	416	7	1,68	-	2,96	1,68
COMUNIDAD VALENCIANA	19762	241	1,22	90466	1035	1,14	9240	77	0,83 *	1,22	1,18	0,95
23:	10576	95	0,90	25304	859	3,39	1595	45	2,82 **	0,90	3,33	2,82**
87:	-	-	-	31669	603	1,90	2362	31	1,31	-	1,88	1,27
98:	-	-	-	4736	104	2,20	399	3	0,75	-	2,22	0,75
99:	-	-	-	4602	126	2,74	-	-	-	-	2,80	-
100:	-	-	-	1434	25	1,74	381	8	2,10	-	1,67	2,10
104:	-	-	-	5567	90	1,62	742	6	0,81	-	1,69	0,81
EXTREMADURA	10576	95	0,90	73312	1807	2,46	5479	93	1,70 **	0,90	2,44	1,68**
24:	7996	100	1,25	7025	39	0,56	-	-	-	1,25	0,56	-
25:	8847	156	1,76	8709	15	0,17	1195	0	0,00 *	1,76	0,17	0,00 *
29:	29874	601	2,01	60003	808	1,35	3576	31	0,87 *	2,01	1,34	0,87 *
78:	-	-	-	1072	34	3,17	-	-	-	-	3,17	-
92:	-	-	-	5463	52	0,95	-	-	-	-	1,01	-
119:	-	-	-	1810	29	1,60	414	3	0,72	-	1,60	0,72
127:	-	-	-	972	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
134:	-	-	-	451	6	1,33	420	4	0,95	-	1,33	0,95
GALICIA	46717	857	1,83	85505	983	1,15	5605	38	0,68 *	1,83	1,15	0,68 *
39:	12746	476	3,73	26203	201	0,77	-	-	-	3,73	0,77	-
129:	-	-	-	775	30	3,87	515	18	3,50	-	3,87	3,68
LA RIOJA	12746	476	3,73	26978	231	0,86	515	18	3,50 *	3,73	0,86	3,68 *

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

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

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

TABLA 3 (Continuación)

**PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2002 y 2003**

CENTRO	RECÍEN NACIDOS									RECÍEN NACIDOS + IVES.(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2002			2003			80-85	86-2002	2003
	Total RN	Malformados		Total RN	Malformados		Total RN	Malformados				
		Nº.	%		Nº.	%		Nº.	%	%	%	%
8:	-	-	-	16964	137	0,81	3271	45	1,38	-	0,77	1,38
22:	-	-	-	-	-	-	291	10	3,44	-	-	3,10
32:	12638	366	2,90	4637	98	2,11	-	-	-	2,90	2,11	-
34:	461	7	1,52	-	-	-	-	-	-	1,52	-	-
56:	11826	126	1,07	57228	698	1,22	-	-	-	1,07	1,15	-
93:	-	-	-	19507	154	0,79	-	-	-	-	0,78	-
96:	-	-	-	12500	63	0,50	-	-	-	-	0,51	-
112:	-	-	-	1310	16	1,22	89	0	0,00	-	1,15	0,00
113:	-	-	-	3286	39	1,19	651	3	0,46	-	1,19	0,46
114:	-	-	-	1610	32	1,99	-	-	-	-	1,99	-
115:	-	-	-	16968	211	1,24	3335	26	0,78	-	1,78	1,66
117:	-	-	-	294	1	0,34	-	-	-	-	0,34	-
133:	-	-	-	3634	44	1,21	3558	27	0,76	-	1,16	0,76
138:	-	-	-	-	-	-	2108	3	0,14	-	-	0,14
COMUNIDAD DE MADRID	24925	499	2,00	137938	1493	1,08	13303	114	0,86 *	2,00	1,12	1,07 *
30:	7673	168	2,19	22574	456	2,02	1799	25	1,39	2,19	2,03	1,39
35:	1131	11	0,97	14800	153	1,03	-	-	-	0,97	1,05	-
59:	2491	70	2,81	12560	352	2,80	827	10	1,21	2,81	2,82	1,21
89:	-	-	-	79409	1095	1,38	7515	85	1,13	-	1,35	1,12
95:	-	-	-	10525	145	1,38	1254	13	1,04	-	1,41	1,04
103:	-	-	-	1371	11	0,80	-	-	-	-	0,87	-
105:	-	-	-	4442	33	0,74	944	3	0,32	-	0,74	0,32
106:	-	-	-	508	7	1,38	-	-	-	-	1,38	-
107:	-	-	-	8705	22	0,25	1485	5	0,34	-	0,26	0,34
108:	-	-	-	181	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
REGIÓN DE MURCIA	11295	249	2,20	155075	2274	1,47	13824	141	1,02 *	2,20	1,46	1,01 *
15:	15566	366	2,35	25617	277	1,08	3690	30	0,81 *	2,35	1,07	0,73 *
COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA	15566	366	2,35	25617	277	1,08	3690	30	0,81 *	2,35	1,08	0,73 *
7:	24617	919	3,73	52617	483	0,92	1115	6	0,54 *	3,73	0,96	0,54 *
41:	3254	143	4,39	-	-	-	-	-	-	4,39	-	-
48:	3015	42	1,39	-	-	-	-	-	-	1,39	-	-
54:	1849	46	2,49	-	-	-	-	-	-	2,49	-	-
57:	15571	161	1,03	-	-	-	-	-	-	1,03	-	-
58:	2863	55	1,92	22406	306	1,37	2267	14	0,62 *	1,92	1,37	0,62 *
65:	266	8	3,01	1337	11	0,82	-	-	-	3,01	0,82	-
66:	38	0	0,00	8749	259	2,96	687	21	3,06	0,00	2,99	3,06
PAIS VASCO	51473	1374	2,67	85109	1059	1,24	4069	41	1,01 *	2,67	1,27	1,01 *
101:	-	-	-	3802	40	1,05	187	4	2,14	-	1,08	2,14
ANDORRA	-	-	-	3802	40	1,05	187	4	2,14	-	1,08	2,14
TOTAL ECEMC:	382390	8488	2,22	1456264	22043	1,51	103088	1115	1,08 *	2,22	1,56	1,16 *

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

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

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

yoría de los países [EUROCAT, 2002; ICBDMs, 2003] se han venido corrigiendo las frecuencias sumando la frecuencia (global o de defectos concretos) registrada en las IVEs, a la observada entre los recién nacidos. Sin embargo, en un trabajo realizado en nuestro grupo [Martínez-Frías y cols., 2000], demostramos que al sumar los datos de las IVEs a los de los recién nacidos, en realidad se está sobreestimando (en mayor o menor medida) la frecuencia real que se observaría al nacimiento si no se realizaran IVEs. La explicación es que entre los embriones y fetos con defectos congénitos es relativamente elevada la frecuencia de abortos espontáneos, por lo que una considerable proporción de gestaciones interrumpidas voluntariamente habría finalizado en un aborto espontáneo si no se hubiera practicado la interrupción del embarazo. Esta proporción es mayor cuanto más precoz sea la detección y la interrupción subsiguiente. Además, dado el progresivo incremento de la edad materna a la que se empiezan a tener los hijos, el aporte de fetos con defectos congénitos relacionados con la edad materna a las IVEs está siendo mayor que en el período de referencia.

Existe otro problema que, como hemos indicado, se plantea a la hora de estudiar la frecuencia de los defectos congénitos en un registro de base hospitalaria. En este tipo de diseño, no se suele tener cobertura total de los nacimientos de un área determinada. El problema surge entonces ante la posibilidad de que algunos nacimientos considerados de riesgo (por múltiples circunstancias, entre las que se encuentra la detección de alteraciones en el feto) sean referidos de unos hospitales que participan en el registro, a otros con *servicios o unidades de alto riesgo*, si estos hospitales no están incluidos en el registro. Por tanto, la magnitud de este problema dependerá del tipo de hospitales que participen en el registro. Refiriéndonos a los datos agregados por Comunidades Autónomas, se pueden dar estas 3 situaciones:

- 1) En una Autonomía colaboran con el ECEMC tanto el hospital (u hospitales) de referencia como los hospitales que derivan partos al mismo: Es la situación ideal, que no va a alterar la frecuencia global observada en esa Autonomía, aunque la frecuencia de los distintos hospitales sí va a diferir al estarse derivando partos de unos a otros hospitales.
- 2) En una circunscripción autonómica colabora el hospital de referencia y no lo hacen todos los hospitales que están refiriendo partos al primero: Como resultado, la frecuencia de defectos congénitos que se registrará en dicha Comunidad será relativamente alta.
- 3) En una Comunidad Autónoma no colabora el hospital de referencia y sí lo hacen los hospitales que refieren partos al mismo: La frecuencia de niños con defectos congénitos registrada en esa Autonomía será relativamente baja.

Para tratar de solventar este problema, y considerar cada nacimiento registrado en el hospital que en principio le habría correspondido, desde hace ya más de 9 años registramos información sobre si el parto fue referido o no desde otro hospital y el hospital concreto del que procede. De esta forma se puede tratar de corregir las diferencias comentadas.

Una vez explicados los posibles problemas planteados a la hora de estudiar la frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos, hemos elaborado la Tabla 3 teniendo en cuenta los aspectos que acabamos de comentar, con el fin de estudiar la frecuencia global de defectos congénitos por Comunidades Autónomas y por hospitales, en los 3 períodos de tiempo comentados en el apartado de Material y Métodos:

La Tabla 3 está dividida en dos partes: la parte izquierda muestra la frecuencia de defectos congénitos en los *recién nacidos* registrados en los tres períodos considerados, y la parte derecha incluye la frecuencia corregida al sumar los datos disponibles acerca de las IVEs a los de los recién nacidos (en los mismos períodos) y al considerar los partos referidos en sus hospitales de procedencia (bajo la columna "*Recién nacidos + IVEs y partos referidos en centros de procedencia*"). Figuran los datos de cada hospital y del total de cada Comunidad Autónoma. Cada hospital está identificado por el número que tiene asignado en el ECEMC (en la sección VIII del Boletín se puede consultar la lista de hospitales participantes en el Estudio). Tanto en la mitad izquierda como en la mitad derecha de la tabla, se ha analizado si existe una tendencia lineal creciente o decreciente de la frecuencia con el tiempo, aplicando el test de tendencia lineal. En la columna en la que figura el porcentaje de casos con defectos congénitos en el año 2003, se han señalado con un asterisco las Autonomías y hospitales en los que existe un descenso lineal estadísticamente significativo de la frecuencia a lo largo de los tres períodos analizados, y con 2 asteriscos aquellos en los que se observa un incremento lineal estadísticamente significativo. Estos son los principales resultados del análisis de los datos expresados en la Tabla 3:

- 1) En 13 de las 17 Autonomías se objetiva un **descenso lineal estadísticamente significativo de la prevalencia global de recién nacidos con defectos congénitos**.
- 2) La única **Autonomía en la que hemos registrado un incremento lineal estadísticamente significativo de la frecuencia global de niños con defectos congénitos** ha sido *Extremadura*. Como hemos explicado en ediciones anteriores del Boletín del ECEMC, en las que también se ha puesto de manifiesto ese incremento, hemos comprobado que no parece ser de-

bido al aumento exclusivo de patologías concretas (que sería indicativo de una epidemia), sino a que la frecuencia basal registrada en esta Autonomía era inferior a la global del ECEMC, por lo que probablemente había cierto subregistro. Además, se ha producido una progresiva y notable mejora en la atención neonatal en Extremadura, de modo que en la actualidad no es preciso derivar los embarazos de riesgo a hospitales de otras Comunidades (normalmente se enviaban a Madrid y Andalucía) que disponían de dotaciones asistenciales más adecuadas. Esa mejoría ha incrementado también las posibilidades de detección de ciertas alteraciones en los recién nacidos, que antes pasaban desapercibidas hasta etapas posteriores al nacimiento. Así pues, partiendo de una frecuencia basal relativamente baja, hemos ido asistiendo a un incremento paulatino posiblemente debido a las mejoras del nivel asistencial en esta Comunidad.

- 3) Hay 2 **hospitales en los que la frecuencia ha aumentado de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo**. Uno de ellos, es el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres, en el que aun habiendo registrado un incremento en 2003 con respecto a los datos globales de períodos anteriores, la frecuencia registrada en este último año es ya inferior a la de 2002, muy posiblemente como consecuencia de las IVEs. El otro hospital en el que hemos registrado un incremento significativo de la frecuencia ha sido el de Zamora (Hospital General Virgen de la Concha), pero ni siquiera la cifra más elevada que han registrado en dicho hospital, que es la del año 2003, es significativamente superior a la frecuencia global del ECEMC, lo que puede indicar una mejora de las técnicas diagnósticas y/o en la recogida de datos en dicho hospital de Zamora.
- 4) En lo que respecta al estudio de la **prevalencia corregida al incluir las IVEs junto a los nacimientos y al contabilizar los partos referidos en los hospitales de los que proceden**, apenas se modifican los datos que observábamos al estudiar sólo los *recién nacidos*. De hecho, las únicas modificaciones en la significación estadística se han producido en dos centros (aunque se mantiene el sentido de la tendencia): el Hospital Dr. Trueta, de Girona (del que envían al ECEMC la información más exhaustiva sobre todas las IVEs realizadas), y el Hospital Dr. Peset, de Valencia (donde están haciendo un considerable esfuerzo por registrarlas todas). La única Comunidad en la que el descenso registrado deja de ser significativo al introducir

la corrección de la frecuencia es la Comunidad Valenciana.

3. Prevalencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

En la Tabla 4 mostramos la prevalencia al nacimiento de 33 defectos congénitos seleccionados, en los 3 períodos de tiempo que venimos considerando en este capítulo: 1980-1985, 1986-2002, y 2003. La selección de los defectos se basó en los siguientes criterios: la frecuencia relativamente elevada que presentan al nacimiento, o la considerable morbi-mortalidad que provocan. Algunos de tales defectos, son en realidad grupos de defectos (es el caso de las cardiopatías y anomalías de los grandes vasos, los angiomas cutáneos, los nevus, las reducciones de extremidades, o las malposiciones de los pies). Hemos dispuesto los defectos por orden decreciente de frecuencia, según la registrada en el año 2003. Para cada defecto indicamos en cada período el número de casos registrados, la prevalencia que ese número representa por cada 10.000 recién nacidos, y los límites de confianza de dicha prevalencia al 95%. Los límites de confianza indican dentro de qué rango puede oscilar la frecuencia poblacional de cada anomalía, dependiendo del tamaño de la muestra. Dichos límites son útiles para comparar frecuencias: si se imbrican sus intervalos de confianza, no se considera que haya diferencias estadísticamente significativas entre ambas, y si dichos intervalos no se solapan indican que ambas frecuencias son significativamente distintas.

Dentro del grupo de defectos seleccionados, los más frecuentes en el año 2003 fueron: *las cardiopatías congénitas (incluyendo las alteraciones de los grandes vasos)* (16,49 casos por cada 10.000 nacimientos en el año 2003), *el hipospadias* (10,77 por 10.000) y *el síndrome de Down* (7,57 por 10.000).

Del estudio de la tendencia a lo largo del tiempo podemos concluir que la frecuencia al nacimiento de 23 de los 33 defectos seleccionados ha descendido de forma estadísticamente significativa, y ha aumentado significativamente la frecuencia de 2, no apreciando ninguna otra tendencia estadísticamente significativa:

- 1) **Defectos cuya frecuencia ha aumentado significativamente a lo largo del tiempo**: Al igual que observamos en los datos que mostrábamos en la última edición del Boletín del ECEMC, los únicos defectos cuya frecuencia ha aumentado de forma estadísticamente significativa a lo largo de los 3 períodos estudiados han sido *las cardiopatías/alteraciones de los grandes vasos* y *la agenesia renal unilateral*. Estos incrementos, muy posiblemente son debidos a la mejora, diversificación

TABLA 4

**PREVALENCIA GLOBAL DE 33 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA,
EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2002 Y 2003**

DEFECTO	1980-1985			1986-2002			2003		
	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%
Cardiopatías/Anomalías grandes vasos ** ..	318	8,32	(7,43-9,26)	2341	16,08	(15,43-16,73)	170	16,49	(14,10-19,06)
Hipospadias *	692	18,10	(16,77-19,47)	2272	15,60	(14,97-16,25)	111	10,77	(8,86-12,86)
Síndrome de Down *	565	14,78	(13,58-16,02)	1670	11,47	(10,92-12,02)	78	7,57	(5,98-9,34)
Apéndice preauricular *	481	12,58	(11,48-13,73)	1425	9,79	(9,28-10,30)	74	7,18	(5,64-8,91)
Angiomas cutáneos *	501	13,10	(11,98-14,27)	1317	9,04	(8,56-9,54)	67	6,50	(5,04-8,15)
Micrognatia o retrognatia	246	6,43	(5,65-7,26)	858	5,89	(5,50-6,29)	52	5,04	(3,77-6,51)
Reducción de extremidades *	272	7,11	(6,29-7,98)	875	6,01	(5,62-6,41)	50	4,85	(3,60-6,29)
Labio leporino ± fisura paladar *	246	6,43	(5,65-7,26)	757	5,20	(4,83-5,58)	47	4,56	(3,35-5,96)
Fisura del paladar *	199	5,20	(4,51-5,95)	633	4,35	(4,01-4,69)	45	4,37	(3,18-5,73)
Nevus *	404	10,57	(9,56-11,62)	924	6,35	(5,94-6,76)	37	3,59	(2,53-4,84)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial (5º dedo)*	277	7,24	(6,42-8,12)	811	5,57	(5,19-5,96)	35	3,40	(2,36-4,61)
Pie zambo mayor (a) *	208	5,44	(4,73-6,20)	765	5,25	(4,89-5,63)	32	3,10	(2,12-4,27)
Sindactilia *	301	7,87	(7,01-8,79)	700	4,81	(4,46-5,17)	27	2,62	(1,72-3,70)
Atresia/estenosis de esófago	88	2,30	(1,85-2,81)	266	1,83	(1,61-2,05)	26	2,52	(1,65-3,58)
Hidrocefalia	148	3,87	(3,27-4,52)	573	3,93	(3,62-4,26)	18	1,75	(1,03-2,76)
Atresia/estenosis de ano/recto *	97	2,54	(2,06-3,07)	309	2,12	(1,89-2,37)	16	1,55	(0,89-2,52)
Otras malposiciones mayores del pie (a) *	168	4,39	(3,75-5,08)	371	2,55	(2,29-2,81)	15	1,46	(0,81-2,40)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial (1º dedo)	90	2,35	(1,89-2,86)	394	2,71	(2,44-2,98)	15	1,46	(0,81-2,40)
Espina bífida *	181	4,73	(4,07-5,45)	409	2,81	(2,54-3,09)	12	1,16	(0,60-2,03)
Anotia/Microtia (b)	68	1,78	(1,38-2,23)	207	1,42	(1,23-1,62)	12	1,16	(0,60-2,03)
Agnesia renal unilateral **	22	0,58	(0,36-0,84)	152	1,04	(0,88-1,22)	12	1,16	(0,60-2,03)
Displasia renal	34	0,89	(0,62-1,21)	137	0,94	(0,79-1,10)	9	0,87	(0,40-1,66)
Microcefalia *	81	2,12	(1,68-2,60)	266	1,83	(1,61-2,05)	8	0,78	(0,34-1,53)
Onfalocele *	65	1,70	(1,31-2,14)	139	0,95	(0,80-1,12)	8	0,78	(0,34-1,53)
Hernia o agnesia diafragmática *	107	2,80	(2,29-3,35)	242	1,66	(1,46-1,88)	6	0,58	(0,21-1,27)
Anoftalmia o microftalmia *	94	2,46	(1,99-2,98)	244	1,68	(1,47-1,89)	6	0,58	(0,21-1,27)
Genitales ambiguos *	41	1,07	(0,77-1,43)	112	0,77	(0,63-0,92)	6	0,58	(0,21-1,27)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	36	0,94	(0,66-1,27)	155	1,06	(0,90-1,24)	5	0,49	(0,16-1,13)
Gastrosquisis	21	0,55	(0,34-0,81)	56	0,38	(0,29-0,49)	4	0,39	(0,11-0,99)
Anencefalia *	178	4,65	(4,00-5,36)	133	0,91	(0,76-1,08)	2	0,19	(0,02-0,70)
Defecto de la pared corporal (c) *	13	0,34	(0,18-0,58)	20	0,14	(0,08-0,21)	2	0,19	(0,02-0,70)
Agnesia renal bilateral *	22	0,58	(0,36-0,84)	59	0,41	(0,31-0,52)	1	0,10	(0,00-0,54)
Encefalocele *	49	1,28	(0,95-1,67)	77	0,53	(0,42-0,65)	0	0,00	(0,00-0,36)

LC: Límites de confianza.

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

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

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

*: Tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

**: Tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

y uso generalizado de las técnicas diagnósticas, tanto pre como postnatales. Ambos tipos de defectos se pueden detectar de forma más o menos sencilla mediante ecografía, mientras que hace unos años muchas de las cardiopatías, por ejemplo, pasaban desapercibidas al nacimiento, y sólo se detectaban de forma casual o si posteriormente daban lugar a alguna complicación. En el caso de la agnesia renal unilateral, la situación antes era aún más extrema, ya que podía pasar desapercibida durante toda la vida y hoy día es más probable diagnosticarla, aunque siga siendo un hallazgo

casual. Con respecto al ascenso observado en la frecuencia de las cardiopatías y alteraciones de los grandes vasos, hemos de decir que en el análisis realizado el año pasado no se apreciaba el incremento que hemos detectado este año. Por tanto, podría tratarse de una oscilación muestral, pero también cabe la posibilidad de que, al menos en parte, fuera debido al incremento de población inmigrante que estamos registrando en España, por lo que mantendremos la frecuencia de estos defectos bajo una especial vigi-

lancia para tratar de averiguar las causas de las variaciones observadas más recientemente.

- 2) **Defectos cuya frecuencia ha disminuido de forma estadísticamente significativa:** Salvo en el caso del hipospadias, cuyo diagnóstico prenatal es difícil, y que no se suele asociar a otros defectos (con lo cual no se puede atribuir su descenso al impacto indirecto de las IVEs realizadas tras la detección prenatal de otras alteraciones a las que se pudiera asociar), la evolución decreciente de la frecuencia del resto de los defectos puede ser consecuencia del impacto directo de las IVEs tras su detección, o del impacto indirecto de las mismas tras la detección de otras anomalías asociadas a cada tipo de defecto considerado. Con respecto al hipospadias, se desconoce el motivo del descenso registrado, fundamentalmente, en el año 1996, y de la estabilización posterior en ese nivel más bajo, tal como se concluye en un reciente estudio publicado por nuestro grupo [Martínez-Frías y cols., 2004]. En estos momentos seguimos analizando las potenciales causas de este descenso.

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

Este tipo de análisis es probablemente el más clásico y el más conocido entre los estudios epidemiológicos. Se trata de estudiar la distribución de la prevalencia de una patología (en este caso los defectos congénitos) a lo largo del tiempo y tratar de relacionar las posibles oscilaciones con cambios en el ambiente, que pasarían a ser candidatos para su estudio en la búsqueda de las causas de la patología estudiada, tal como hemos explicado en la introducción de este capítulo.

Para efectuar el análisis secular hemos seleccionado 16 defectos, que son los que habitualmente se someten a vigilancia en los registros de defectos congénitos de otros países: *anencefalia*, *espina bífida*, *encefalocele*, *hidrocefalia*, *anoftalmía/microftalmía*, *anotia/microtia (con atresia o estenosis del conducto auditivo externo)*, *fisura del paladar*, *labio leporino (con o sin paladar hendido)*, *atresia/estenosis de esófago*, *hernia diafragmática*, *atresia/estenosis de ano/recto*, *hipospadias*, *onfalocele*, *gastrosquisis*, *defectos por reducción de extremidades y síndrome de Down*. Para cada uno de estos defectos hemos representado en la serie de **GRÁFICAS 1** la distribución por años de su frecuencia al nacimiento: por una parte para el *total de casos*, por otra la de los casos *aislados* y en tercer lugar la de los *polimorfos* (no sindrómicos). Para el síndrome de Down hemos elaborado la distribución anual del total de casos, así

como la de los que eran hijos de madres mayores de 34 años y la de los hijos de madres de menos de 35 años. En todas las gráficas figuran los distintos años del estudio a partir del período basal (1980-1985), en el que la frecuencia no varió, por lo que se ha incluido como un solo punto en el eje de abscisas (eje horizontal), y con el cual pueden compararse las frecuencias registradas en los años posteriores.

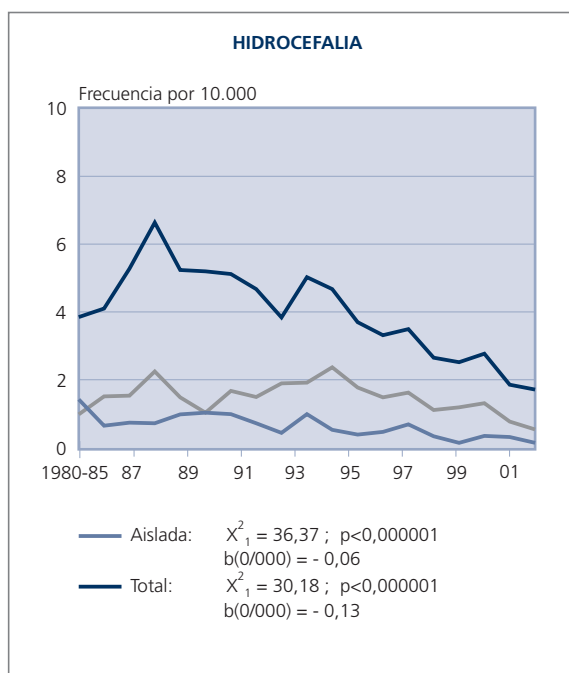
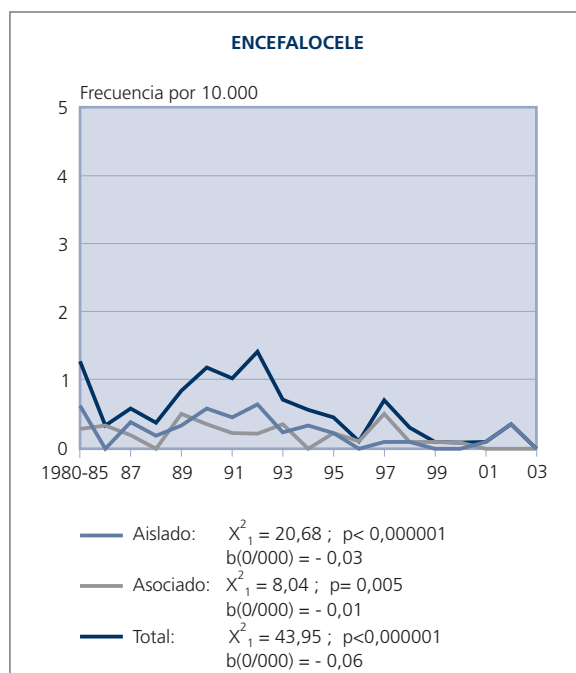
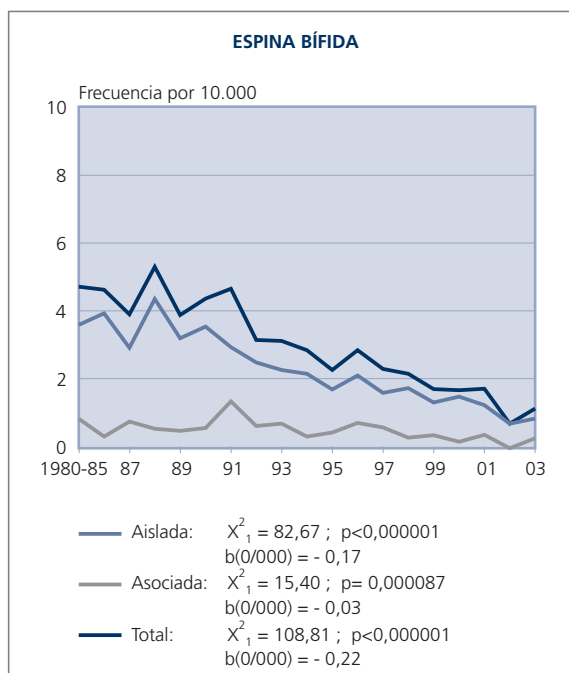
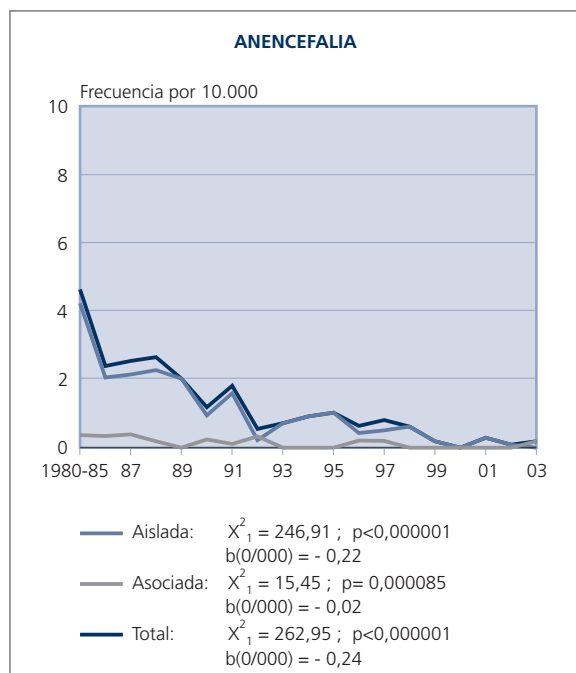
Para el estudio de la distribución secular de la frecuencia de los defectos seleccionados hemos efectuado un análisis de regresión lineal, mediante el cálculo de la chi-cuadrado con 1 grado de libertad. Siempre que del test de inferencia hemos obtenido un resultado estadísticamente significativo, hemos especificado junto a la gráfica correspondiente el valor de la chi-cuadrado, el valor de **p**, y el de la pendiente ("**b**") de la recta a la cual se ajusta la distribución, para saber si la tendencia es creciente (valor positivo de **b**) o decreciente (valor negativo) a lo largo de los años. Recordemos que la magnitud del valor absoluto de **b** nos informa sobre la verticalidad (intensidad) del descenso o del incremento de la frecuencia, siendo más vertical la recta cuando mayor sea el valor absoluto de **b**. En todas las gráficas, independientemente de que exista, o no, una tendencia significativa, figura el valor de la pendiente de la recta a la cual se ajusta la distribución del *total de casos*, para ofrecer una idea acerca de cuál está siendo la evolución de la frecuencia de cada defecto.

Conforme a los resultados obtenidos tras aplicar la metodología explicada, hemos observado una tendencia decreciente al estudiar la distribución secular del *total de casos* para los 16 defectos estudiados, y dicho descenso llega a ser estadísticamente significativo para 12 de los 16 defectos: *anencefalia*, *espina bífida*, *encefalocele*, *hidrocefalia*, *anoftalmía/microftalmía*, *fisura del paladar*, *labio leporino (con o sin paladar hendido)*, *hernia diafragmática*, *hipospadias*, *onfalocele*, *defectos por reducción de extremidades y síndrome de Down*. Consideramos que para los defectos detectables prenatalmente, o que suelen asociarse a defectos diagnosticables intraútero, el descenso registrado es consecuencia del impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal. Teniendo en cuenta los valores concretos de **b**, podemos deducir que el defecto cuya frecuencia al nacimiento ha experimentado un descenso más acusado es el **síndrome de Down**, que ha disminuido a razón de una media anual de 4 niños menos con el síndrome por cada 100.000 nacimientos (0,40 por 10.000), y es mucho más intenso en el grupo de madres con más de 34 años, entre las cuales la disminución media anual es de casi 34 (33,6) niños con síndrome de Down menos por cada 100.000 nacimientos dentro de ese estrato de edad materna. En el grupo de madres de menos de 35 años también hemos registrado un descenso significativo, pero mucho menos pronunciado

GRÁFICAS 1

ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2003

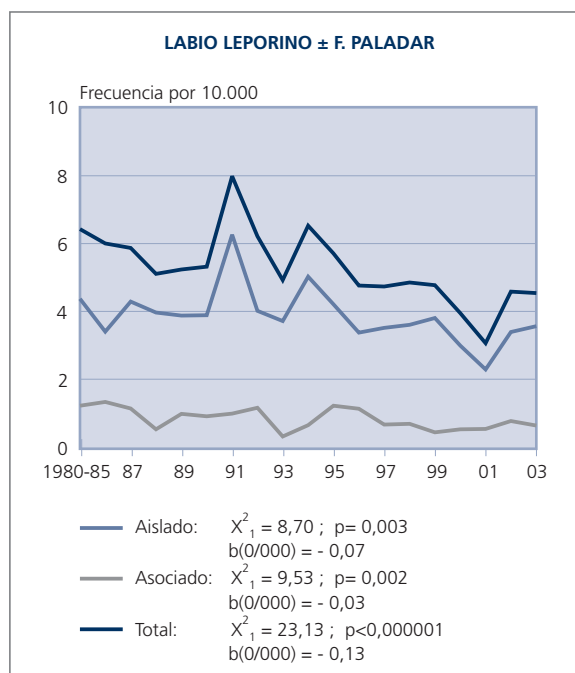
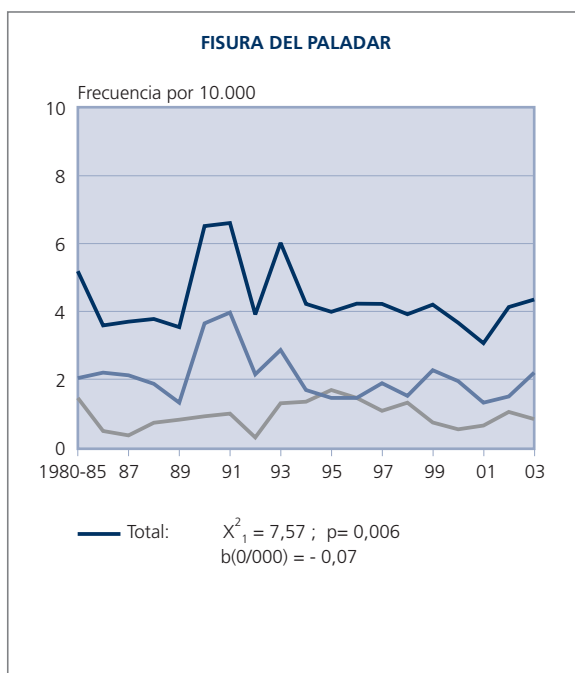
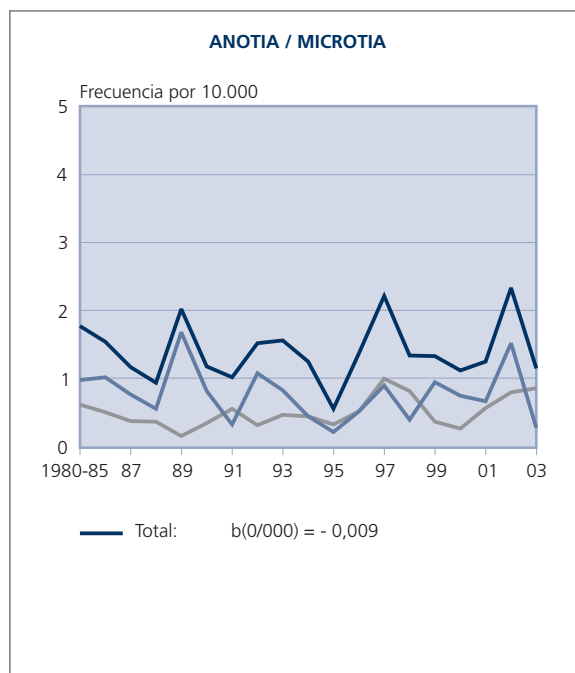
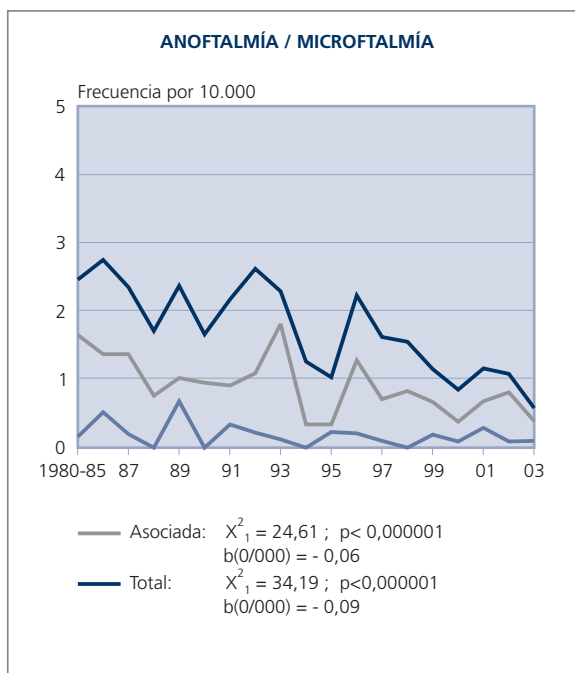
— Aislados
— Asociados
— Total



GRÁFICAS 1 (continuación)

ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2003

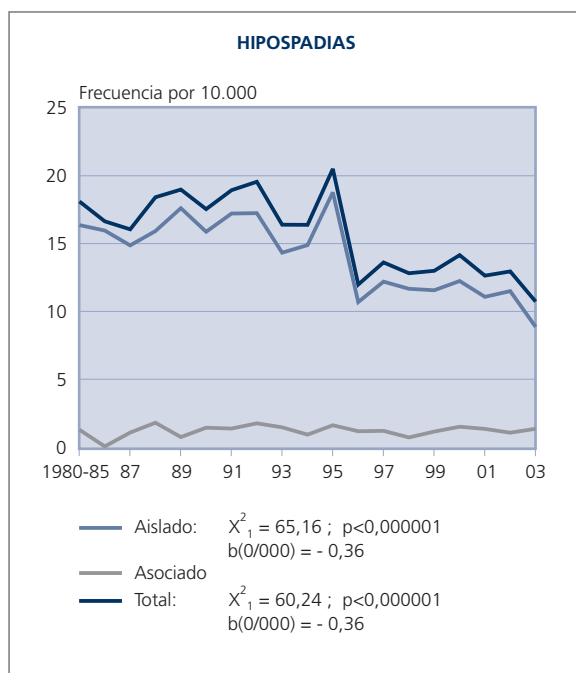
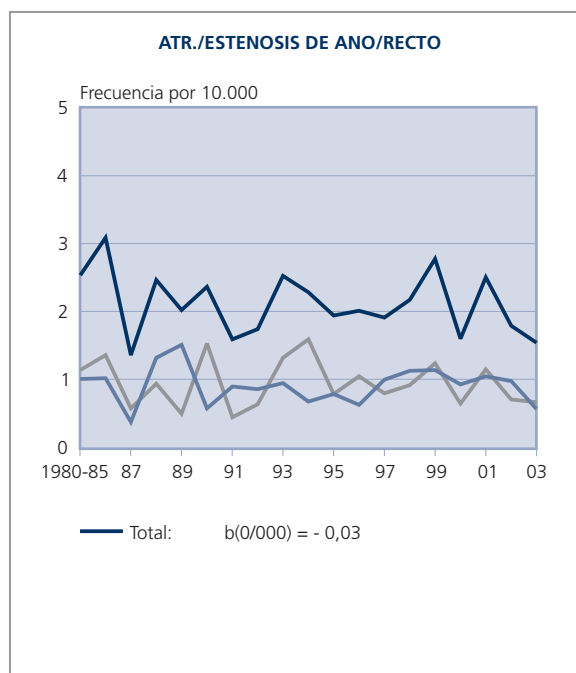
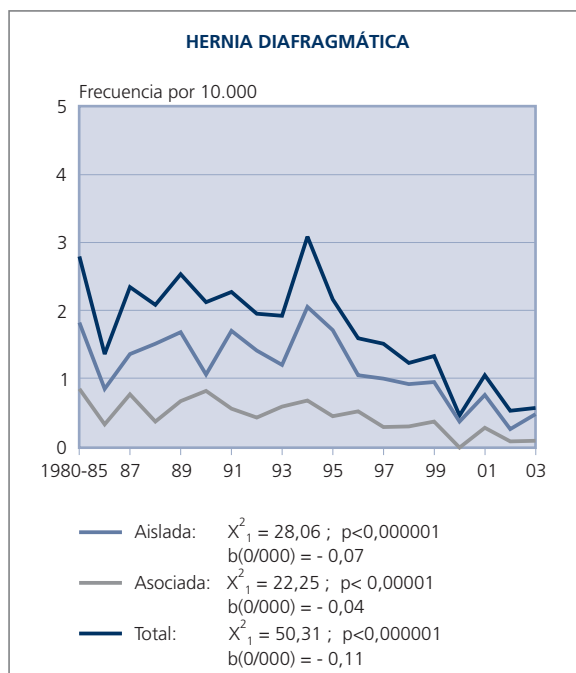
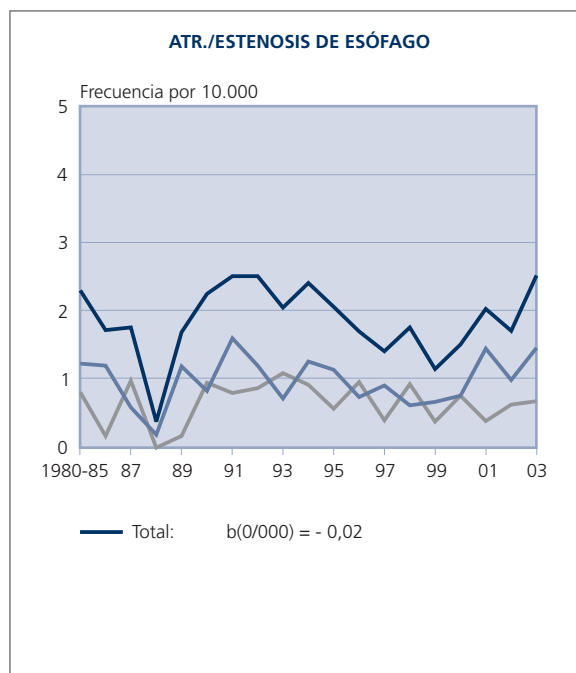
— Aislados
— Asociados
— Total



GRÁFICAS 1 (continuación)

ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2003

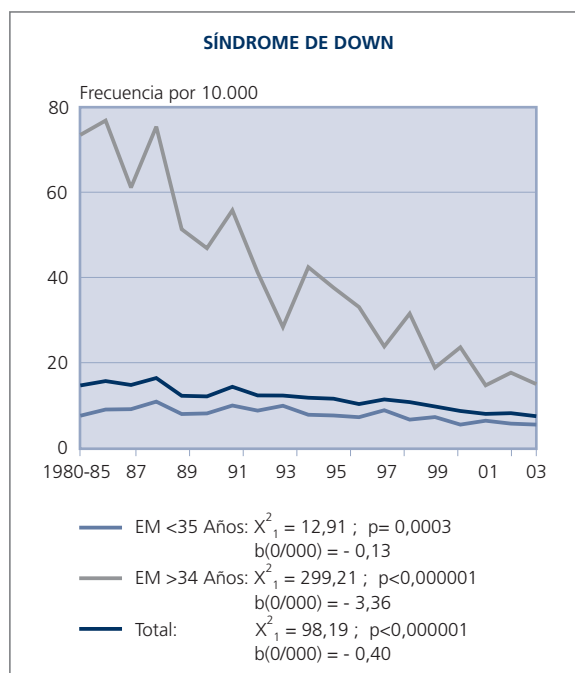
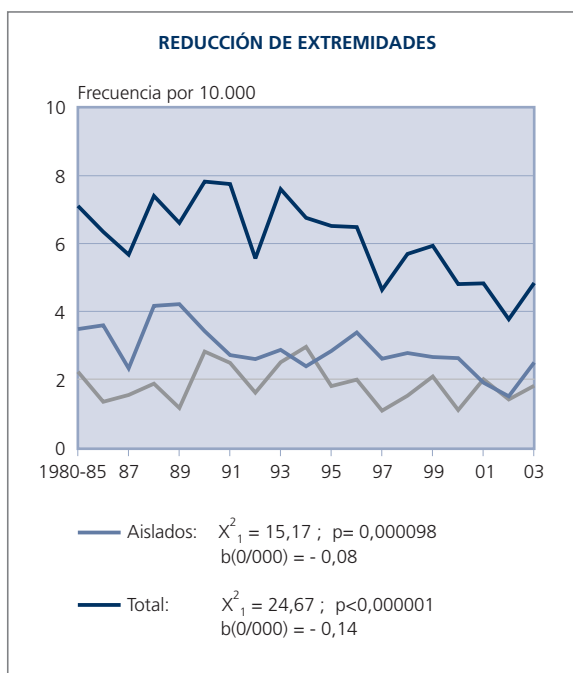
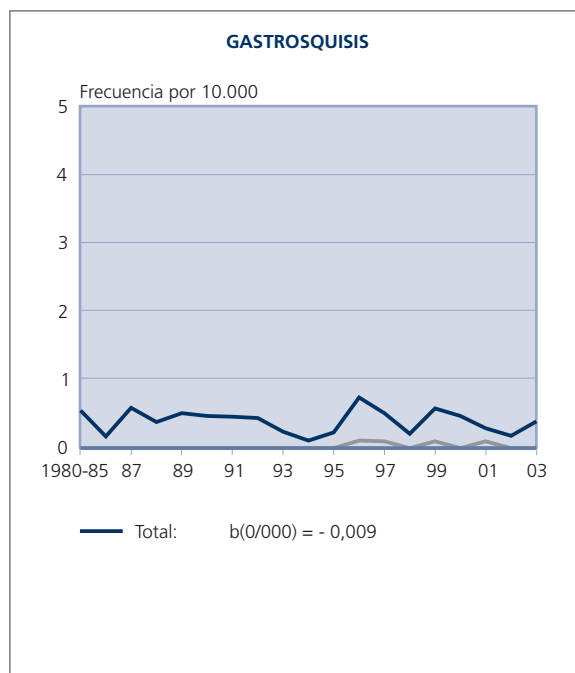
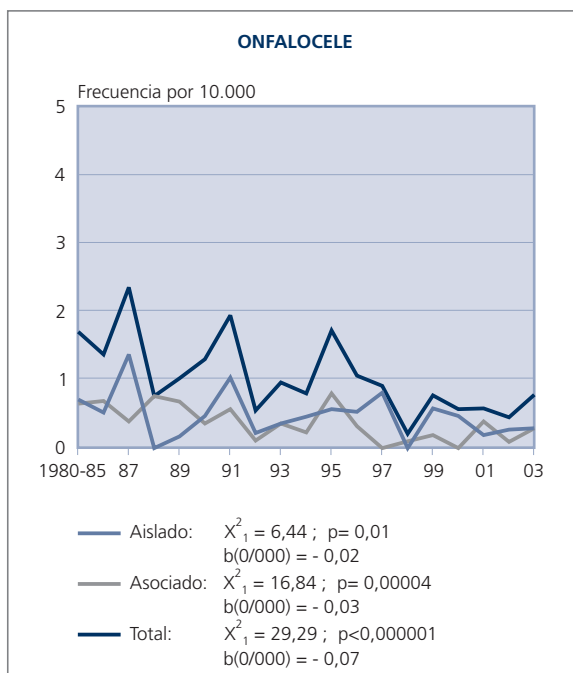
— Aislados
— Asociados
— Total



GRÁFICAS 1 (continuación)

ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2003

— Aislados
— Asociados
— Total



que en las madres añosas (cada año nacen 1,3 niños menos con el síndrome por cada 100.000 madres de menos de 35 años). En este sentido, hay que señalar que cada vez existen más indicadores ecográficos que pueden hacer sospechar el diagnóstico del síndrome de Down, y que se están utilizando con bastante éxito en las madres jóvenes antes de pasar al empleo de técnicas invasivas.

Del resto de las distribuciones representadas en la serie de Gráficas-1, la que puede resultar más llamativa es la referida al **hipospadias**, cuya frecuencia apenas se modificó con respecto a la basal tras la aprobación de la ley que permite las IVEs (que es lo que cabe esperar en un defecto difícilmente diagnosticable intraútero, con una reparación quirúrgica aceptable y que prácticamente no se asocia a otros defectos que sí podrían diagnosticarse prenatalmente). La frecuencia se mantuvo en ese nivel hasta el año 1995, pero en 1996 descendió bruscamente y nuevamente parece haberse estabilizado en el nuevo nivel, con las lógicas oscilaciones interanuales. Se trata de una distribución que hemos estudiado muy en detalle, como hemos mencionado más arriba, y hasta la fecha no hemos encontrado una explicación para la misma, tal como resumimos en un trabajo recientemente publicado [Martínez-Frías y cols., 2004].

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

Otro de los aspectos más importantes de los estudios epidemiológicos, es el análisis de las frecuencias por áreas geográficas. En las Tablas 5 a 10 (que tienen idéntica estructura) mostramos, para 18 defectos congénitos seleccionados (con los criterios ya mencionados en el epígrafe anterior), sus frecuencias registradas en cada Comunidad Autónoma y en los 3 períodos de tiempo que venimos analizando a lo largo de este capítulo. Es decir, hemos efectuado una distribución témporo-espacial de dicha prevalencia. En cada una de las 6 tablas figuran los datos correspondientes a 3 de los 18 defectos. Hemos aplicado los 2 tipos de análisis descritos en el apartado de Material y Métodos: el test de homogeneidad geográfica en cada período (análisis o comparación vertical de los datos de cada columna en las Tablas 5 a 10), y el test de tendencia lineal a lo largo de los 3 períodos (análisis horizontal de los datos de cada fila) en cada Comunidad para cada defecto. El resultado del test de homogeneidad (chi-cuadrado con k-1 grados de libertad) figura en la parte inferior de las tablas para cada defecto en cada período. Cuando el test es significativo se indica con un signo "+" en la base de la tabla, y significa que la distribución geográfica de la frecuencia en el período estudiado es heterogénea, por lo que existen di-

ferencias entre las frecuencias registradas en las distintas Comunidades. El resultado del test de tendencia lineal figura a la derecha de la prevalencia registrada en el año 2003, marcando con un asterisco las Comunidades en las que la prevalencia ha descendido de forma lineal y estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, y con 2 asteriscos las Autonomías en las que la tendencia ha sido de incremento estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

Si en las Tablas 5 a 10 centramos nuestra atención en la parte inferior, podemos apreciar que la prevalencia global ha **disminuido de forma estadísticamente significativa** para 14 de los 18 defectos estudiados (*anencefalia, espina bífida, encefalocele, anoftalmía/microftalmía, fisura palatina, labio leporino, hernia diafragmática, atresia/estenosis de ano/recto, agenesia renal bilateral, onfalocele, otros defectos de la pared corporal -excluyendo gastrosquisis-, defectos por reducción de extremidades, síndrome de Down e hipospadias*). Ninguno de los otros defectos seleccionados ha experimentado un **incremento secular estadísticamente significativo** en su prevalencia global.

Puede llamar la atención el hecho de haber obtenido, para algunos defectos, resultados aparentemente distintos en el análisis efectuado sobre los datos reflejados en las Gráficas-1 y los que mostramos en las Tablas 5 a 10. En concreto, en el caso de la hidrocefalia, agrupar los datos en sólo 3 períodos (Tabla 6) ha resultado ser menos sensible que el análisis secular año a año (Gráficas-1) a la hora de detectar una tendencia decreciente; al aplicar el test de tendencia lineal a los datos distribuidos año a año se observaba un descenso significativo, que no se apreciaba al efectuar el análisis en 3 períodos. La explicación es que el descenso viene registrándose fundamentalmente desde 1988, ya que hasta ese momento lo que observamos fue un incremento (debido a la mejora, diversificación y generalización del uso de las técnicas diagnósticas), con lo que la frecuencia global registrada en el segundo período considerado (1986-2002) es en realidad un promedio de la frecuencia relativamente elevada observada en los primeros años del período y la baja frecuencia que se registra en los años más recientes. En el caso de la atresia/estenosis de ano/recto, lo que ha ocurrido es precisamente lo contrario, que al agregar los datos en 3 períodos (Tabla 8) y ser mayor el tamaño de la muestra en cada estrato considerado, el descenso de la frecuencia ha resultado ser significativo, mientras que no lo era al estudiar los datos año a año en las Gráficas-1.

En cuanto a los datos concretos de las diversas Comunidades, podemos destacar varios aspectos:

- 1) El número de CC.AA. en las que hemos observado un descenso significativo de la frecuencia de ciertos defectos es cada vez mayor. Por ejemplo, la disminución de la frecuencia de *encefalocele* se ha hecho ex-

tensiva por primera vez a Castilla-La Mancha y Castilla y León (Tabla 5); el descenso de la prevalencia de *anoftalmía/microftalmía* afecta también este año a la Comunidad de Madrid y la Comunidad Valenciana (Tabla 6), donde hasta ahora no era significativo; se ha hecho también significativa la disminución de la prevalencia de *fisura del paladar* en Castilla-La Mancha (Tabla 7), la de *atresia/estenosis de esófago* en las Islas Canarias (Tabla 8), la de *atresia/estenosis de ano/recto* en el Principado de Asturias (Tabla 8), la de *onfalocele* en Castilla y León (Tabla 9), la de *síndrome de Down* en la Comunidad Valenciana y la Comunidad de Madrid (Tabla 10), y la de *hipospadias* en Cataluña (Tabla 10).

- 2) Hemos observado un incremento significativo de la prevalencia de *anotia/microtia* en Cantabria (Tabla 6), atribuible al nacimiento de 2 casos en el año 2003, que aparentemente no compartían ninguna característica, salvo el lugar de nacimiento. No obstante, la frecuencia registrada en 2003 en dicha Comunidad, no difiere significativamente de la observada para el total del ECEMC y probablemente se trate de una simple oscilación muestral, que de ser cierta se podría comprobar en el siguiente análisis de vigilancia.
- 3) En relación con el aumento significativo en la prevalencia neonatal de fisura palatina registrado en Cata-

luña (Tabla 7), puede estar motivado, por una parte, por la frecuencia basal relativamente baja registrada en esta Comunidad, y por otra por el nacimiento de 9 casos en el año 2003. Uno de ellos tenía una alteración cromosómica estructural afectando al cromosoma 5, otro compartía manifestaciones clínicas tanto con el fenotipo COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético) como con el síndrome de Neu-Laxova (ambos cuadros clínicos son de herencia autosómica recesiva), otro era un niño polimalformado, en otro la fisura del paladar se asociaba a cardiopatía, y de los 5 restantes, 4 tenían afectación de paladar blando y 1 de paladar duro y blando, pero aparentemente no había ninguna característica en sus historias que pudiera hacer pensar en un factor causal común. Además, al excluir del análisis los casos identificados con causa conocida, la frecuencia registrada en Cataluña en el año 2003 no difiere significativamente de la global del ECEMC.

- 4) Por lo que respecta al incremento de la prevalencia de los *defectos de la pared corporal (excluyendo onfalocele y gastrosquisis)* detectado en la Comunidad de Madrid (Tabla 9), es atribuible al nacimiento de 2 casos en el año 2003 en dicha Autonomía, pero al revisar detalladamente sus historias no se ha encontrado ninguna característica común o llamativa que pu-

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

	Anencefalia			Espina bífida			Encefalocele		
	1980-1985	1986-2002	2003	1980-1985	1986-2002	2003	1980-1985	1986-2002	2003
Andalucía	4,54	0,98	0,00*	3,78	3,08	0,00	1,01	0,49	0,00
Aragón	-	0,96	0,00	-	3,37	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	3,89	0,33	0,00*	1,94	1,31	0,00	1,94	0,00	0,00*
Islas Baleares(a)	0,00	0,00	0,00	13,42	1,95	0,00*	0,00	0,00	0,00
Canarias	0,00	0,00	0,00	3,21	2,61	3,97	6,43	0,40	0,00*
Cantabria	-	0,00	0,00	-	2,26	0,00	-	0,25	0,00
Castilla-La Mancha	5,08	1,28	0,00*	4,14	2,94	1,84	1,32	0,59	0,00*
Castilla y León	4,36	1,52	0,00*	4,76	3,05	1,42*	1,39	0,56	0,00*
Cataluña	5,61	0,48	0,00*	5,89	2,38	1,15*	1,68	0,27	0,00*
Comunidad Valenciana	3,54	0,66	0,00*	2,53	1,88	0,00	0,51	0,55	0,00
Extremadura	1,89	1,23	3,65	2,84	1,50	1,83	0,95	0,27	0,00
Galicia	4,28	1,17	0,00*	5,99	3,63	0,00*	1,71	0,47	0,00*
La Rioja	6,28	0,37	0,00*	5,49	0,74	0,00*	0,78	0,37	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	1,01	0,00*	3,21	2,61	0,00	1,60	0,80	0,00
Región de Murcia	7,08	1,23	0,00*	8,85	4,19	3,62	1,77	0,90	0,00
Comunidad Foral de Navarra	3,85	0,39	0,00*	7,07	1,56	2,71*	0,64	1,17	0,00
País Vasco	5,05	0,47	0,00*	4,27	3,52	0,00	0,78	0,47	0,00
Andorra	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Total:.....	4,65	0,91	0,19*	4,73	2,81	1,16*	1,28	0,53	0,00*
Chi ² (k-1):	8,53	28,99	35,63	18,58	33,39	16,22	11,50	15,36	-
p<0,05:	—	+	+	—	+	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

diera considerarse relacionada con la aparición del defecto, por lo que podría ser una oscilación muestral, que mantendremos bajo vigilancia.

- 5) En cuanto al incremento de la frecuencia de defectos por reducción de extremidades objetivado en Castilla y León (Tabla 10), es atribuible fundamentalmente al nacimiento de 8 casos en el año 2003. Se trata de casos clínicamente distintos, y no hemos encontrado ningún antecedente que pudiera llevar a pensar en un único factor causal circunscrito al área de Castilla y León. Por otra parte, la frecuencia registrada en esta comunidad en el año 2003 no difiere significativamente de la frecuencia global de este tipo de defectos en el ECEMC en el mismo año.
- 6) Para finalizar, en relación con el incremento significativo de la prevalencia de *hipospadias* observado también en Castilla y León (Tabla 10), consideramos que se debe fundamentalmente al nacimiento de 13 casos en el año 2003, siendo gemelos 2 de ellos. Hemos estudiado detalladamente los casos, y se trata de formas menores del defecto, lo cual puede ser indicio de la buena detección que se está haciendo de esta alteración genital en los hospitales de Castilla y León que colaboran con el ECEMC. No hemos apreciado en sus historias ningún factor común que pudiera considerarse

responsable de la aparición del defecto en una frecuencia superior a la esperada. No obstante, la prevalencia de hipospadias registrada en 2003 en Castilla y León no difiere de forma estadísticamente significativa de la observada en el mismo período para el total del ECEMC.

Comentarios Finales

A la hora de efectuar los estudios de **vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos**, es fundamental contar con un sistema adecuado de registro. En este sentido, el ECEMC cumple con creces los requerimientos mínimos de tal sistema de registro. En primer lugar, cuenta con una línea base suficientemente amplia para poder comparar los datos registrados con posterioridad a la misma y tratar de valorar eventuales variaciones con respecto a la frecuencia basal. La validez de la línea base en el ECEMC viene determinada por un evento que ha condicionado absolutamente el estudio de la frecuencia de los defectos congénitos en España: la aprobación de la ley por la cual se puede interrumpir la gestación tras la detección prenatal de anomalías en el feto, entre otros supuestos. Como consecuencia de la aprobación de dicha ley, la frecuencia neonatal de anomalías congénitas está disminuyendo, y por ello es

TABLA 6
PREVALENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

	Hidrocefalia			Anoftalmia o Microftalmia			Anotia/Microtia (a)		
	1980-1985	1986-2002	2003	1980-1985	1986-2002	2003	1980-1985	1986-2002	2003
Andalucía	4,28	3,63	1,02	2,52	1,05	0,00*	1,51	1,29	1,02
Aragón	-	5,30	0,00	-	0,96	0,00	-	1,93	0,00
Principado de Asturias	3,89	4,91	0,00	1,94	1,31	0,00	0,00	0,98	0,00
Islas Baleares(b)	4,47	2,92	5,77	0,00	0,00	0,00	0,00	1,95	0,00
Canarias	3,21	4,81	0,00	6,43	2,00	0,00	0,00	1,20	0,00
Cantabria.....	-	3,26	0,00	-	0,50	0,00	-	1,25	6,07**
Castilla-La Mancha.....	2,64	4,38	2,76	2,82	1,92	0,00	1,69	1,60	0,92
Castilla y León	3,57	4,81	0,00	4,17	2,73	4,27	2,38	1,52	0,00
Cataluña	4,21	4,02	5,75	0,84	1,02	0,00	2,24	1,16	0,00*
Comunidad Valenciana	3,04	2,87	2,16	3,54	1,88	0,00*	1,01	1,22	1,08
Extremadura	3,78	3,55	0,00	5,67	1,64	1,83*	1,89	1,36	1,83
Galicia	4,50	2,69	0,00*	1,28	1,64	0,00	1,50	1,17	1,78
La Rioja	3,92	1,11	0,00	0,78	0,00	0,00	0,78	1,48	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	4,57	0,00	4,01	2,32	0,00*	1,60	1,16	0,75
Región de Murcia	2,66	3,87	3,62	0,00	2,26	0,72	2,66	1,81	2,89
Comunidad Foral de Navarra	3,85	3,12	2,71	3,21	0,78	2,71	2,57	1,56	0,00
País Vasco	4,47	4,23	0,00	1,36	1,41	0,00	1,94	1,88	0,00
Andorra	-	5,26	0,00	-	0,00	0,00	-	2,63	0,00
Total:	3,87	3,93	1,75	2,46	1,68	0,58*	1,78	1,42	1,16
Chi²(k-1):	4,85	21,13	21,48	30,25	36,24	25,06	6,24	7,31	14,71
p<0,05:	—	—	—	+	+	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

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

TABLA 7

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

	<i>Fisura paladar</i>			<i>Labio leporino ± fisura paladar</i>			<i>Hernia diafragmática</i>		
	1980-1985	1986-2002	2003	1980-1985	1986-2002	2003	1980-1985	1986-2002	2003
Andalucía	3,78	4,86	2,03	8,06	4,00	6,09*	2,52	1,29	0,00*
Aragón	-	4,82	0,00	-	4,82	0,00	-	1,45	0,00
Principado de Asturias	1,94	5,89	6,47	5,83	5,89	6,47	9,72	1,64	0,00*
Islas Baleares(a)	0,00	10,72	0,00	4,47	3,90	0,00	0,00	0,00	0,00
Canarias	3,21	4,41	3,97	9,64	4,81	0,00	3,21	1,40	0,00
Cantabria.....	-	4,02	6,07	-	6,52	6,07	-	0,75	0,00
Castilla-La Mancha.....	7,16	4,86	3,67*	4,52	5,88	5,51	2,82	1,50	0,92*
Castilla y León	3,77	4,09	4,27	7,94	5,46	2,85*	3,77	2,57	1,42
Cataluña	3,93	5,24	10,35**	8,14	5,51	4,60	1,96	2,04	0,00
Comunidad Valenciana	4,05	3,43	2,16	3,54	4,42	5,41	2,02	1,44	0,00
Extremadura	6,62	5,87	7,30	5,67	5,87	0,00	3,78	1,64	0,00
Galicia	6,64	3,86	3,57*	5,14	5,03	3,57	1,93	1,75	0,00
La Rioja	7,06	2,22	0,00*	5,49	3,71	19,42	3,92	1,48	0,00
Comunidad de Madrid	4,41	3,04	3,76	7,22	5,22	5,26	2,01	0,87	0,75
Región de Murcia	5,31	4,06	4,34	7,97	6,19	5,79	2,66	2,45	1,45
Comunidad Foral de Navarra	3,21	2,34	5,42	7,07	2,73	2,71	5,78	2,34	2,71
País Vasco	6,61	3,88	4,92*	6,22	4,70	4,92	2,14	1,53	0,00
Andorra	-	2,63	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Total:	5,20	4,35	4,37*	6,43	5,20	4,56*	2,80	1,66	0,58*
Chi²(k-1):	18,04	34,16	13,07	13,55	19,95	10,39	21,11	25,84	8,95
p<0,05:	—	+	—	—	—	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 8

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

	<i>Atresia/estenosis de esófago</i>			<i>Atresia/estenosis de ano/recto</i>			<i>Agenesia renal bilateral</i>		
	1980-1985	1986-2002	2003	1980-1985	1986-2002	2003	1980-1985	1986-2002	2003
Andalucía	3,78	1,79	2,03*	2,77	1,97	5,08	0,00	0,31	0,00
Aragón	-	1,93	6,12	-	0,96	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	1,94	2,62	0,00	7,77	1,64	0,00*	1,94	0,65	0,00
Islas Baleares(a)	4,47	2,92	5,77	8,95	2,92	0,00	0,00	0,00	0,00
Canarias	12,85	3,01	3,97*	0,00	1,40	0,00	0,00	0,20	0,00
Cantabria.....	-	1,51	0,00	-	0,75	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	1,88	2,19	2,76	3,01	2,19	0,00	0,19	0,43	0,00
Castilla y León	2,58	1,93	4,27	2,38	2,49	1,42	0,99	0,88	0,00
Cataluña	2,81	1,22	3,45	2,81	2,11	2,30	1,12	0,41	0,00
Comunidad Valenciana	1,52	0,88	3,25	1,01	1,44	0,00	0,51	0,22	0,00
Extremadura	0,95	2,46	3,65	1,89	3,55	1,83	0,95	0,55	0,00
Galicia	1,28	1,87	3,57	2,78	3,04	0,00	0,43	0,23	0,00
La Rioja	0,78	1,11	0,00	7,06	0,74	0,00*	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	2,81	1,45	1,50	0,40	1,59	1,50	0,00	0,22	0,00
Región de Murcia	0,89	2,19	0,72	2,66	2,45	2,89	0,89	0,71	0,72
Comunidad Foral de Navarra	4,50	1,56	5,42	2,57	2,34	0,00	0,64	0,78	0,00
País Vasco	1,55	1,64	0,00	1,55	2,47	2,46	0,78	0,23	0,00
Andorra	-	2,63	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Total:	2,30	1,83	2,52	2,54	2,12	1,55*	0,58	0,41	0,10*
Chi²(k-1):	30,81	19,46	9,73	29,52	26,48	16,40	11,56	20,49	6,46
p<0,05:	+	—	—	+	—	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 9

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

	Onfalocele			Gastrosquisis			Defecto de pared corporal (a)		
	1980-1985	1986-2002	2003	1980-1985	1986-2002	2003	1980-1985	1986-2002	2003
Andalucía	0,50	1,05	0,00	1,26	0,37	0,00*	0,50	0,00	0,00*
Aragón	-	1,45	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	0,00	0,65	0,00	1,94	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Islas Baleares(b)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,47	0,00	0,00
Canarias	0,00	0,40	3,97	0,00	1,40	0,00	0,00	0,00	0,00
Cantabria.....	-	0,75	0,00	-	0,50	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha.....	2,45	0,96	0,92*	0,38	0,21	1,84	0,19	0,16	0,00
Castilla y León	2,58	1,28	0,00*	0,40	0,24	1,42	0,40	0,24	0,00
Cataluña	0,28	0,68	0,00	0,56	0,14	0,00	0,00	0,20	0,00
Comunidad Valenciana	0,00	0,77	0,00	0,51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Extremadura	1,89	2,05	1,83	0,00	0,68	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia	1,93	1,17	0,00	0,64	0,82	0,00	0,21	0,35	0,00
La Rioja	3,14	0,37	0,00*	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	1,20	0,87	0,75	0,00	0,22	0,00	0,00	0,22	1,50**
Región de Murcia	2,66	0,97	2,89	0,00	0,71	0,72	0,00	0,32	0,00
Comunidad Foral de Navarra	1,28	1,17	0,00	1,28	0,00	0,00	0,64	0,00	0,00
País Vasco	2,53	0,59	0,00*	0,58	0,70	0,00	0,78	0,00	0,00*
Andorra.....	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Total:	1,70	0,95	0,78*	0,55	0,38	0,39	0,34	0,14	0,19*
Chi² (k-1):	21,66	18,92	16,54	11,16	39,48	11,00	19,99	17,37	13,50
p<0,05:	—	—	—	—	+	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

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

TABLA 10

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

	Reducción extremidades			Síndrome de Down			Hipospadias		
	1980-1985	1986-2002	2003	1980-1985	1986-2002	2003	1980-1985	1986-2002	2003
Andalucía	6,80	4,92	6,09	15,37	14,59	7,11	12,35	13,91	12,19
Aragón	-	4,82	6,12	-	10,12	18,35	-	9,16	6,12
Principado de Asturias	5,83	7,52	0,00	23,32	9,81	19,42	33,04	17,34	6,47*
Islas Baleares(a)	8,95	0,97	5,77	4,47	16,57	5,77	22,37	25,34	5,77
Canarias	12,85	5,81	3,97	12,85	7,22	15,90	16,07	10,22	0,00
Cantabria.....	-	5,02	12,14	-	10,79	9,10	-	27,86	27,31
Castilla-La Mancha.....	7,34	7,37	1,84	15,63	12,88	8,27*	19,02	17,05	9,18
Castilla y León	5,95	8,26	11,40**	14,68	12,60	12,82	11,51	15,48	18,52**
Cataluña	8,14	5,72	1,15*	16,55	8,71	5,75*	22,44	18,99	4,60*
Comunidad Valenciana	5,57	3,98	4,33	10,63	8,84	1,08*	19,23	13,71	3,25*
Extremadura	0,95	7,23	5,48	15,13	10,50	10,95	17,02	21,96	14,60
Galicia	8,13	4,21	0,00*	12,63	8,42	3,57*	20,12	13,10	12,49*
La Rioja	11,77	2,59	0,00*	12,55	8,53	0,00	24,32	18,16	58,25
Comunidad de Madrid	5,22	5,80	3,76	16,45	13,92	6,01*	15,65	10,37	10,52
Región de Murcia	7,97	6,13	7,96	22,13	12,12	10,85*	16,82	18,89	15,19
Comunidad Foral de Navarra	8,99	7,81	5,42	14,78	16,79	2,71	28,91	14,05	8,13*
País Vasco	7,19	6,81	2,46	13,60	9,99	2,46*	18,07	8,58	2,46*
Andorra.....	-	5,26	0,00	-	0,00	0,00	-	10,52	0,00
Total:	7,11	6,01	4,85*	14,78	11,47	7,57*	18,10	15,60	10,77*
Chi² (k-1):	16,30	46,77	22,24	14,66	74,77	23,55	45,02	165,09	41,66
p<0,05:	—	+	—	—	+	—	+	+	+

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

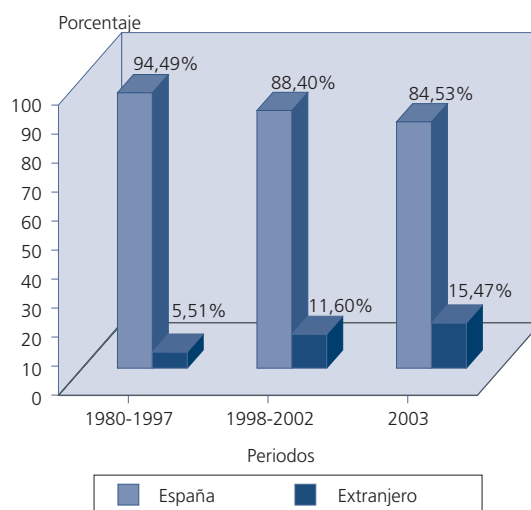
importante que la frecuencia basal de este tipo de patologías en nuestro país haya sido establecida en un período previo a la mencionada ley, como así ocurre en el ECEMC, que fue creado en 1976, y que por tanto cuenta con datos recogidos durante los 10 años anteriores a la posibilidad de interrumpir las gestaciones al amparo de la ley. El gran valor de los datos con los que cuenta el ECEMC reside además en varias características, entre las que podemos mencionar las siguientes: la amplia cobertura de los nacimientos ocurridos en España, el ámbito supraautonómico del registro, con datos procedentes de todas las Comunidades Autónomas, recogidos con una metodología común y uniforme tanto a lo largo del tiempo como en el espacio (lo cual permite efectuar comparaciones, de las que se pueden deducir similitudes y condicionantes locales de los defectos, que puede ser útil conocer para comprender mejor tanto su biología como sus causas), el hecho de contar con datos de un grupo de niños sin anomalías que sirve como grupo de comparación para los estudios analíticos, y la recogida de datos sobre más de 300 variables por cada niño registrado (tenga o no defectos congénitos). En este sentido, hay que subrayar que en el ECEMC no se efectúa un mero conteo de casos, puesto que al disponer de información sobre gran cantidad de datos por cada niño, es posible estudiar detenidamente sus historias en busca de agentes causales. A lo largo de este capítulo hemos tenido oportunidad de comprobar la utilidad de esa información, puesto que cuando hemos detectado un incremento aparentemente anormal de la frecuencia en un determinado momento y/o lugar, hemos podido acudir a las historias para tratar de identificar alguna característica común que pudiera ser indicativa de causalidad con respecto al defecto en cuestión.

En cuanto al hecho de poder efectuar el análisis comparativo de las frecuencias registradas en las distintas Comunidades Autónomas, y su evolución, es de gran utilidad a la hora de diseñar la política sanitaria y las estrategias preventivas en cada área, ya que de este modo se pueden poner de manifiesto tanto el éxito como determinadas deficiencias de los planes establecidos en cada lugar en relación a los demás. Así, puesto que se considera que el descenso generalizado de la frecuencia de los diferentes defectos es consecuencia, fundamentalmente, de las IVEs, hemos podido constatar que el impacto de las mismas no ha sido igual en todas las Comunidades, lo cual puede estar indicando que los planes de diagnóstico prenatal de ciertas patologías son diferentes en las distintas Autonomías, y que el acceso de la población a la información sanitaria y al diagnóstico prenatal es más fácil y eficaz en unas áreas que en otras.

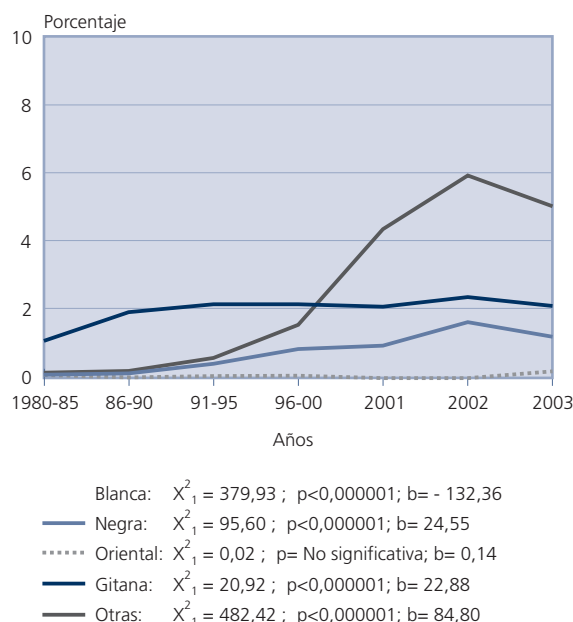
Tal como apuntábamos en ediciones anteriores del Boletín, hay ciertas variables que están adquiriendo cada vez

mayor peso específico en España a la hora de estudiar los defectos congénitos. Se trata del lugar de procedencia de los padres y su etnia, dada la gran variabilidad que se está introduciendo en nuestro país en los últimos años. La población inmigrante posee unas características tanto genéticas como socio-culturales y económicas propias, que han de tenerse en cuenta a la hora de analizar factores causales de los defectos congénitos. De hecho, en un estudio sobre diversas etnias realizado en nuestros datos [Martínez-Frías, 1998], se pudo constatar que existían diferencias entre las distintas etnias analizadas, en cuanto a la frecuencia de ciertos defectos congénitos. En la Gráfica 2 mostramos la distribución de los padres de los niños seleccionados en el ECEMC como controles, según el país del que proceden. Como se puede apreciar, el porcentaje de padres procedentes de otros países, prácticamente se ha triplicado en España en sólo 6 años. Así, en el período comprendido entre 1980 y 1997, el 5,51 % de los padres de los controles procedían del extranjero, mientras que en el año 2003 dicho porcentaje ascendió hasta el 15,47 %. Por otra parte, en la Gráfica 3 hemos representado la evolución temporal del porcentaje de cada uno de los grupos étnicos (diferentes del grupo blanco) identificados entre los controles. Es clara la disminución significativa de la etnia blanca, en aras de un incremento de diversa intensidad de los otros grupos étnicos. Tan sólo la etnia oriental ha permanecido prácticamente estable en todo el período, y con un porcentaje muy bajo. El resto de las etnias han ido aumentando significativamente a lo largo del tiempo, si bien hemos

GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN DE LOS PADRES
DE LOS CONTROLES DEL ECEMC SEGÚN PAÍS
DE PROCEDENCIA EN 3 PERIODOS DE TIEMPO



GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE LOS CONTROLES
POR ETNIAS DIFERENTES A LA BLANCA



observado el mayor incremento en el grupo que hemos denominado como "Otras etnias". Dicho grupo representa, por ejemplo, el 5,03% de los controles registrados en el año 2003, y está integrado fundamentalmente por indoamericanos, marroquíes/magrebíes y árabes. Hay que tener en cuenta que en el ECEMC se registran únicamente los partos hospitalarios, y no se contabilizan los domiciliarios, por lo que si en los grupos étnicos minoritarios en España no todos los partos tuvieran lugar en el ámbito hospitalario, es posible que las cifras de distribución de las distintas etnias que estamos registrando estuvieran en cierto modo infravaloradas. En el caso de la etnia gitana, el incremento que hemos registrado a lo largo del tiempo, en realidad es debido esencialmente a la progresiva mayor aceptación del sistema sanitario por parte de este grupo étnico, más que a un incremento significativo de esta población en España.

Finalmente, queremos hacer una reflexión general acerca de los datos que hemos tenido ocasión de comentar en este capítulo. Está clara la tendencia generalizada de descenso de la frecuencia de los defectos congénitos, pero no debemos olvidar que es fundamentalmente debida al impacto de las IVEs, que en ningún caso han de considerarse como "la solución" al problema de los defectos congénitos, aunque estén motivando el descenso de su prevalencia al nacimiento. La IVE es una intervención con un elevado coste, tanto personal como social y económico. Por otra parte, en un momento en el que se está trabajando en España en la elaboración de un protocolo sobre el denominado "Estatuto del embrión", que proporcione un marco jurídico para garantizar su integridad, está claro que uno de los primeros derechos del embrión debe ser el de desarrollarse sano, y para ello, no debe escatimarse esfuerzo alguno en la investigación sobre las causas por las que se altera el desarrollo prenatal, favoreciendo además la difusión de las medidas preventivas conocidas y la aplicación de las mismas, para que los niños nazcan sanos.

Referencias

- EUROCAT Working Group (2002): Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey.
- Instituto Nacional de Estadística (2004): Movimiento natural de la población. Resultados provisionales 2002. Madrid.
- ICBDMS (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems) (2003): Annual Report with data for 2001. Ed. ICBD. Roma.
- Lenz W (1962): Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1:45.
- Martínez-Frías ML (1998): Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. *An Esp Pediatr* 48:395-400.
- Martínez Frías ML (2003): Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez Frías y Bermejo. Madrid.
- Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E (2000): Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidos y no corregidos por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. *Progr Obstet Ginecol* 43:403-409.
- Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L (2004): Secular Decreasing Trend of the Frequency of Hypospadias among Newborn Male Infants in Spain. *Birth Defects Res (Part A): Clin Mol Teratol* 70:75-81.

IV. RESULTADOS DE OTRAS ACTIVIDADES DEL ECEMC

SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATÓGENOS ESPAÑOL (SITTE) Y SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE): RESULTADOS DEL AÑO 2003*

G. Dequino¹, E. Rodríguez-Pinilla¹, B. Rato Barrio¹, C. Mejías Pavón¹,
P. Fernández Martín¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

¹ Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE.

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

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

Summary

Here is presented a summary of inquiries made to our teratology information services, SITTE (for health professionals) and SITE (for the general population), during the year 2003. A total of 4,607 calls to the SITE and 1,257 to the SITTE were received during this year. As in previous years, most of these questions were about risk of pharmacological treatment on embryonic/fetal development.

We show the evolution of calls along the time, by type of question, by Spanish regions and within the last five years, regarding the ethnicity of women who called to our TIS, considering the increase in the number of immigrants residents in Spain.

Finally, we make a brief analysis to the evolution of number calls to de SITTE according to the medical speciality.

Introducción

Es frecuente en la práctica clínica que muchos profesionales sanitarios, como médicos de familia, obstetras, genetistas, pediatras, farmacéuticos o matronas entre otros, les surjan dudas acerca de la potencial teratogenicidad de los medicamentos a los que están o pueden estar expuestas las pacientes embarazadas. En estos casos, las fuentes de información disponibles no siempre son las adecuadas y tampoco son fácilmente accesibles. Además, las clasificaciones existentes sobre los medicamentos según su riesgo teratogénico, como, por ejemplo, la clasificación de la FDA (Food and Drugs Administration) o la Australiana, son de poca ayuda para el colectivo médico, por ofrecer una información demasiado general, con lo que es difícil adaptarla a las características concretas de cada paciente. Esto es así, porque en la evaluación del riesgo del fármaco hay que considerar distintos aspectos como las semanas de gestación, la enfermedad materna, la medicación concomitante, entre otros.

Todos estos aspectos hacen que con frecuencia la valoración en cada caso sea compleja, y conduzca en algunos casos a una sobrevaloración del riesgo potencial, aplazando innecesariamente el tratamiento más adecuado para la enfermedad materna, con el consiguiente riesgo tanto para la salud de la mujer como para el buen desarrollo fetal sobre el que también puede repercutir. Además, cuando la exposición ya se ha producido y el médico se enfrenta a una embarazada expuesta a un medicamento, no disponer de una información adecuada puede inducir a interrupciones innecesarias de la gestación, o a la realización de técnicas de diagnóstico prenatal invasivas que no estarían indicadas y que a su vez pueden comportar un riesgo para la continuidad de la gestación.

Por todo ello, y ante la dificultad de obtener una buena información y valoración del riesgo, en el año 1979 surgieron los llamados Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos en Estados Unidos y en varios países europeos. En nuestro país en concreto, en el año 1991, y gracias a la experiencia en esta área del Grupo Coordinador

* Este trabajo ha sido realizado gracias a las ayudas recibidas de las Comunidades Autónomas (Andalucía, Aragón, Principado de Asturias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Valencia, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Murcia, Navarra), del Instituto de Salud Carlos III, de la Fundación 1000 y del Ministerio de Asuntos Sociales.

del ECEMC, se puso en marcha el SITTE, dirigido a profesionales sanitarios. Ante la gran demanda de consultas por parte de las mujeres embarazadas, en 1994 se inició el funcionamiento de otra línea para atender a la población general (SITE).

La actuación que se realiza a través de ambos servicios, SITE y SITTE, consiste en una evaluación individualizada de cada caso, valorando, no sólo el potencial riesgo teórico del agente por el que se pregunta, sino adecuando el riesgo a las características concretas de la paciente objeto de la consulta. Todo esto significa, que a la hora de informar al médico sobre el riesgo de su paciente, se habrán tenido en cuenta la edad gestacional en el momento de la exposición, la dosis y la duración del tratamiento, interacciones con otros fármacos, así como otros posibles factores concomitantes de riesgo reproductivo o teratogénico como la situación clínica de la paciente, la edad materna, las exposiciones laborales, los antecedentes obstétricos y familiares y, entre otras, el estilo de vida.

Es evidente que con una información adecuada y una valoración del riesgo precisa basada no sólo en lo publicado en la literatura científica, sino aportando nuestra experiencia en este campo, se potencia el *uso racional de los medicamentos* en la mujer embarazada. Este es, sin duda, uno de los fines principales a los que se dirige nuestra labor, marcando las pautas más adecuadas para este uso racional de medicamentos.

Por último, queremos resaltar que si la definición de la OMS (Organización Mundial de la Salud), sobre el uso racional de medicamentos es: "*que los pacientes reciban los fármacos indicados para su situación clínica, en dosis que satisfagan sus necesidades individuales, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad*", en el caso de la mujer gestante no sólo hay que tener en cuenta a la paciente, sino que también es necesario valorar que el embrión o feto va a estar expuesto a la medicación. Por ello, cuando nos encontramos ante una mujer embarazada o en edad fértil, no debemos olvidar que a la hora de prescribir un medicamento debemos "modificar" esta definición de la OMS sobre uso racional, de la siguiente manera: "*que las pacientes reciban de los fármacos indicados para su situación clínica aquel que esté **mejor estudiado desde el punto de vista de sus efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal humano y que conlleve el menor riesgo**, en dosis que satisfagan las necesidades individuales de la paciente **y que no conlleven toxicidad fetal/neonatal**, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellas y para la comunidad*".

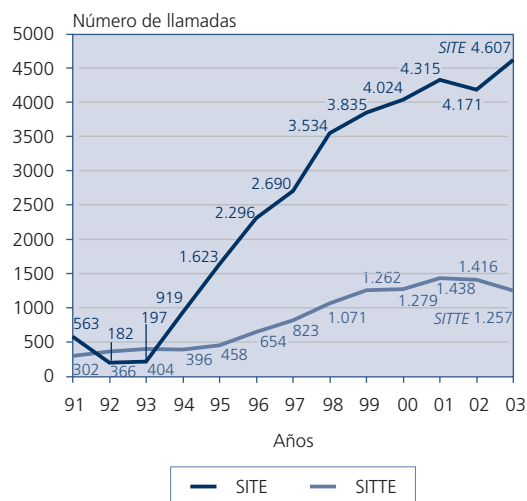
Resultados

Como venimos haciendo en años anteriores, en primer lugar vamos a resumir la actividad realizada por los dos servicios de información durante el año 2003. Posteriormente, y teniendo en cuenta los importantes cambios que se están produciendo en las características socio-demográficas de la población que reside en España, marcada por el constante aumento del número de inmigrantes, hemos realizado también un análisis sobre la población que nos consulta, tomando como característica la etnia a la que pertenece la mujer. Por último, analizamos la evolución del número de llamadas a lo largo del funcionamiento del SITTE según las especialidad del médico que nos consulta.

1. Resumen de la actividad desarrollada durante el año 2003

En la Gráfica 1 podemos apreciar la evolución de la llamadas realizadas al SITE y al SITTE a lo largo de los años desde que se iniciaron ambos servicios. El número total de consultas recibidas en el transcurso del año 2003 ha sido de **5.864** llamadas, de las cuales **1.257** corresponden al servicio dirigido a profesionales de la salud (**SITTE**) y **4.607** al dirigido a la población general (**SITE**).

GRÁFICA 1
EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE LLAMADAS
POR AÑOS



Queremos resaltar que el número de llamadas realizadas al SITE por la población general continúa su ascenso, con un incremento de 406 llamadas respecto al año anterior. El SITE, financiado por el Ministerio de Asuntos Sociales y por la Fundación 1000 sobre defectos congénitos, atiende las llamadas provenientes de todas las Comunidades Autónomas.

En las llamadas recibidas al SITTE durante el año 2003 se observa, sin embargo, una leve inflexión de descenso. El motivo de esta bajada ha sido debido a que hay cuatro Comunidades Autónomas (Cataluña, Baleares, Canarias y País Vasco), cuyas autoridades sanitarias no han creído conveniente, una vez realizadas las transferencias de la sanidad, hacer un convenio para disponer de este servicio.

1.1. Actividad del SITTE durante el año 2003

Del total de las 1.257 consultas recibidas en el SITTE, el mayor porcentaje (73,83%) corresponde a las realizadas por **médicos**, seguido de un 15,04% de llamadas realizadas por **matronas** y de 10,98% por **farmacéuticos**.

Dentro del colectivo médico, los que más consultaron con el SITTE fueron, como en años anteriores, los **ginecólogos/tocólogos**, cuyas llamadas representan un 59,22% del total de las realizadas por médicos. El segundo lugar lo ocupan las llamadas procedentes de los **médicos de familia** y **médicos generales** con un 25,38%, seguidas de las consultas realizadas por los **pediatras** con un 2,49%, **psiquiatras** (2,28%) y **genetistas** (1,30%).

En el 87,59% de las ocasiones, la consulta se refería a mujeres que estaban ya embarazadas, siendo el porcentaje restante de llamadas (12,41%) referentes a mujeres no embarazadas (que estaban planeando una gestación, o que habían tenido algún problema en una gestación anterior.).

En la Tabla 1, mostramos los **motivos** de las consultas realizadas por los profesionales sanitarios por orden de frecuencia. Como en una misma llamada puede haber varios motivos (por ejemplo la enfermedad de la paciente y la medicación), el número total de la tabla es mayor que el de las llamadas. Como viene siendo una constante a lo largo del tiempo, el motivo por el que más se preguntó fue por **medicamentos** (66,45% del total de llamadas). En segundo lugar, y con un número muy inferior al de los fármacos, se preguntó sobre exposición a **agentes físicos** en el ámbito médico (5,93%), en tercer lugar, sobre **enfermedades** maternas (2,90%) y en cuarto lugar sobre exposiciones a **agentes químicos** en el medio laboral (2,47%).

En la Tabla 2 aparecen, por orden de frecuencia, los grupos farmacológicos por los que consultaron al SITTE. Los **psicofármacos** (psicolépticos y psicoanalépticos) fueron los medicamentos más consultados, como viene ocurriendo desde que se inició este servicio.

Cuando analizamos si el solicitante había utilizado previamente el SITTE, observamos que el 32,62 % fueron llamadas realizadas por profesionales que ya habían utilizado el servicio con anterioridad, y el 67,30 % restante por aquellos que lo hacían por primera vez.

En la Tabla 3 se muestra la distribución de llamadas por Comunidades Autónomas, (excepto las de Cataluña, Baleares, País Vasco y Canarias). Como en años anteriores, **Madrid** ha sido la comunidad que más utilizó el servicio (442 llamadas), seguida de **Andalucía** (182 llamadas), **Galicia** (126 llamadas) y la **Comunidad Valenciana** (124 llamadas).

1.2. Actividad del SITE durante el año 2003

Del total de las 4.607 llamadas realizadas por la población general, la gran mayoría (**73,84%**) fue realizada por mujeres que estaban embarazadas, mientras que en un 18,91% de los casos fueron mujeres que planeaban una gestación. En un 7,25% la consulta fue realizada por las parejas de las mujeres o por algún familiar.

En la Tabla 1, podemos observar que los **medicamentos** han sido, al igual que en el SITTE, el motivo por el que más han preguntado las mujeres durante el año 2003, se-

TABLA 1

DISTRIBUCIÓN DE LLAMADAS POR MOTIVOS DE CONSULTA

MOTIVO	SITTE		SITE	
	Nº	%	Nº	%
Medicamentos	941	66,45	1.778	29,78
Agentes físicos médicos.....	84	5,93	199	3,33
Enfermedades.....	41	2,90	503	8,42
Lactancia	38	2,68	64	1,07
Químicos exposición laboral	35	2,47	116	1,94
Exposición paterna	29	2,05	56	0,94
Problema genético	26	1,84	82	1,37
Químicos exposición ocasional..	25	1,77	283	4,74
Físicos exposición ocasional	22	1,55	253	4,24
Físicos exposición laboral	12	0,85	61	1,02
Alimentación	10	0,71	138	2,31
Drogas	10	0,71	23	0,39
Alcohol	8	0,56	36	0,60
Diagnóstico prenatal	4	0,28	282	4,72
Tabaco	2	0,14	42	0,70
Edad Materna	1	0,07	66	1,11
Ag. Biológicos exp. ocasional....	1	0,07	37	0,62
Cafeína.....	1	0,07	14	0,23
Ag. Biológicos exp. laboral.....	1	0,07	1	0,02
Informe general	-	-	90	1,51
Edad Paterna.....	-	-	1	0,02
Otros	125	8,83	1.846	30,92
TOTAL	1.416	100.-	5.971	100.-

guidos con mucha menor frecuencia, por consultas sobre **enfermedades** (8,42%), exposiciones a **agentes químicos** de forma ocasional (4,74%), y **técnicas de diagnóstico prenatal** (4,72%).

La comunidad que más ha utilizado el SITE (Tabla 3) durante el año 2003 ha sido **Madrid** (40,29%), seguida por **Valencia** (10,57%), **Andalucía** (9,27%) y **Cataluña** (8,42%). Además, hemos recibido 17 consultas procedentes de otros países, realizadas generalmente por ciudadanos españoles que residen en el extranjero.

Por último, podemos comentar que del total de llamadas recibidas en el SITE en el año 2003, el **61,54 %** fue realizada por usuarios que utilizaban el servicio por primera vez y el 38,29 % de las llamadas lo realizaron personas que ya habían utilizado el servicio en otras ocasiones (durante el mismo embarazo, durante otro embarazo, antes de estar embarazadas, etc).

2. Evolución de las llamadas según la etnia de la mujer

Dado que las características étnicas de la población española están cambiando sensiblemente en los últimos años

debido al continuo y progresivo aumento de la inmigración, hemos analizado este aspecto en el periodo comprendido entre el año 1999 y 2003, es decir, sólo los últimos 5 años.

Así mismo, y para no subdividir en exceso la muestra, hemos considerado dos grupos de población no blanca: el primero compuesto por mujeres de etnia gitana y el segundo llamado "otras etnias" que incluye la negra, la oriental y el resto de otras etnias no blancas. En este último grupo queda excluida la población de *inmigrantes de etnia blanca*, procedente la gran mayoría de los países del este europeo, ya que el dato que se recoge es sólo el de la etnia pero no se especifica el país de origen, por lo que no se puede distinguir entre las caucásicas españolas y las caucásicas inmigrantes. El motivo de separar a las mujeres gitanas en un grupo aparte, es porque la población gitana además de ser estable en España, tienen unas características particulares [Martínez-Frías y cols., 1992].

En la Tabla 4 se presenta la distribución por años de las llamadas al SITE procedentes de las mujeres de los dos grupos étnicos, es decir, gitanos y otras etnias (excluyendo

TABLA 2

LLAMADAS REALIZADAS POR MÉDICOS (SITTE): GRUPOS TERAPÉUTICOS CONSULTADOS

GRUPO TERAPEUTICO	Nº	%
Psicolépticos	193	11,94
Psicoanalépticos	165	10,20
Antibióticos sistémicos	88	5,44
Antiepilépticos	81	5,01
Antihistamínicos vía sistémica	64	3,96
Hormonas sexuales	62	3,83
Antiinflamatorios y antirreumáticos	61	3,77
Vacunas	60	3,71
Analgésicos no narcóticos	58	3,59
Antituberculosos	48	2,97
Antiparasitarios	40	2,47
Corticoides	35	2,16
Antiasmáticos	33	2,04
Descongestionantes y antiinfec. Nasales	29	1,79
Quimioterápicos sistémicos	28	1,73
Terapia tiroidea	25	1,55
Antidiarréicos	24	1,48
Antiinfecciosos oftalmológicos	23	1,42
Inmunosupresores	23	1,42
Antimicóticos	22	1,36
Miorrelajantes	21	1,30
Vitaminas	21	1,30
Otros	413	25,54
TOTAL	1.617	100.-

TABLA 3

DISTRIBUCION DE LAS LLAMADAS POR COMUNIDADES AUTONOMAS

COMUNIDADES AUTÓNOMAS	SITTE		SITE	
	Nº	%	Nº	%
Andalucía	182	14,48	427	9,27
Aragón	39	3,10	85	1,85
Principado de Asturias	50	3,98	85	1,85
Islas Baleares	-	-	79	1,71
Canarias	-	-	76	1,65
Cantabria	25	1,99	46	1,00
Castilla - La Mancha	57	4,53	202	4,38
Castilla y León	91	7,24	312	6,77
Cataluña	-	-	388	8,42
Comunidad Valenciana	124	9,86	487	10,57
Extremadura	50	3,98	53	1,15
Galicia	126	10,02	153	3,32
La Rioja	5	0,40	27	0,59
Comunidad de Madrid	442	35,16	1.856	40,29
Region de Murcia	46	3,66	105	2,28
Com. Foral de Navarra	18	1,43	25	0,54
País Vasco	-	-	117	2,54
Ceuta	0	0	5	0,11
Melilla	0	0	2	0,04
Extranjero	2*	0,16	17**	0,37
N.E.	0	0	60	1,30
Total	1.257	100.-	4.607	100.-

* Andorra (2).

** Alemania (8), Austria (1), Bélgica (1), Francia (1), Gran Bretaña (2), Holanda (1), Luxemburgo (1), Suecia (2).

la blanca). Los porcentajes están calculados sobre el total de llamadas recibidas cada año con el dato sobre la etnia especificado. Para la etnia gitana, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de los diferentes años ($X^2_4 = 4,65$; $p=NS$), ni tampoco una tendencia de aumento o de descenso ($X^2 = 0,09$; $p=NS$). Sin embargo, los porcentajes de mujeres de otras etnias que utilizan el SITE sí han sufrido cambios. De hecho, a pesar de una leve inflexión de descenso en el último año analizado, se observa una tendencia significativa de incremento ($X^2 = 14,98$; $p<0,0005$).

En la Tabla 5 presentamos la misma distribución pero referente a las pacientes por las que consultaron los médicos (u otros profesionales sanitarios) al SITTE. Los porcentajes de consultas sobre mujeres de etnia gitana muestran una tendencia decreciente estadísticamente significativa ($X^2 = 4,04$; $p<0,05$). Respecto al grupo de mujeres de otras etnias, no ha habido diferencias significativas en los porcentajes entre los años ($X^2_4 = 6,44$; $p=NS$), ni tendencias de incremento o de descenso significativas ($X^2 = 3,27$; $p=NS$).

3. Distribución anual de las llamadas según la especialidad médica

Entre los datos que se recogen en cada llamada en el SITE se incluye la especialidad del médico que consulta. Tal como hemos visto en el apartado de resultados de este trabajo los ginecólogos/tocólogos son los especialistas que más nos consultan, seguidos por los médicos de atención primaria y con un número muy inferior pediatras, psiquiatras y genetistas.

En este apartado hemos analizado como ha sido la evolución del número de llamadas de las distintas especialidades médicas a lo largo del periodo de funcionamiento del servicio. Según podemos ver en la parte superior de la Gráfica 2, el número de llamadas provenientes de ginecólogos/tocólogos se ha venido incrementando de manera llamativa a lo largo del periodo analizado. No obstante, podemos observar que en los dos últimos años se ha producido un descenso, consecuencia lógica de la disminución del número de llamadas debido a la falta de cobertura del servicio

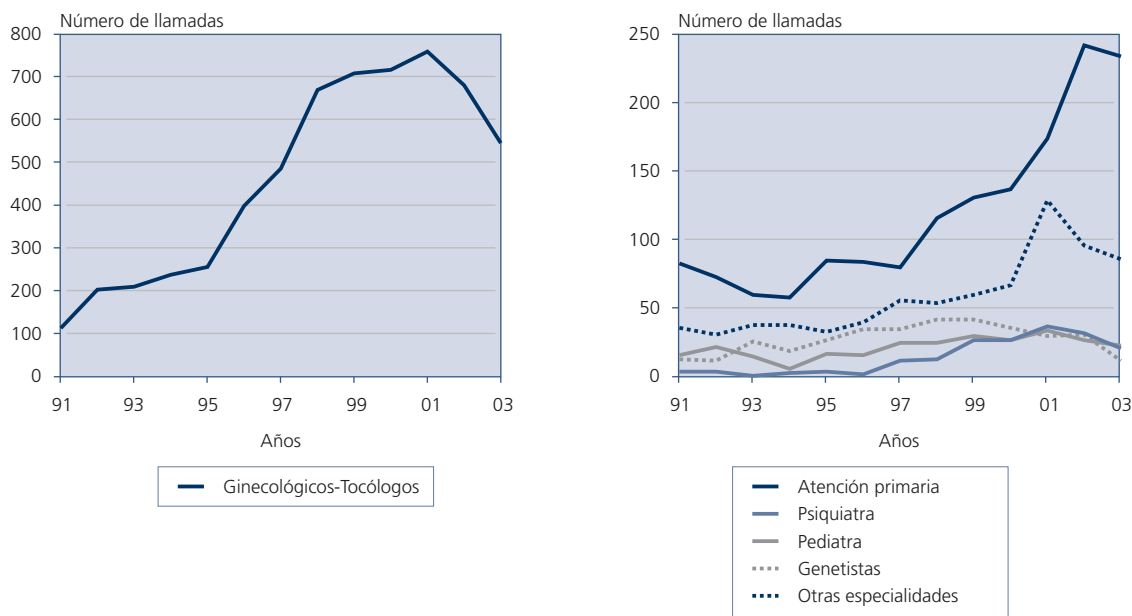
TABLA 4
EVOLUCIÓN POR AÑOS DE LAS LLAMADAS RECIBIDAS EN EL SITE DE MUJERES DE ETNIA NO BLANCA

	1999		2000		2001		2002		2003		Test de hipótesis
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Etnia Gitana	1	0.03	6	0.15	2	0.05	3	0.07	4	0.09	$x^2_4 = 4,65$; $p=NS$ $x^2 = 0,09$; $p=NS$
Otras Etnias	37	0.96	49	1.22	68	1.58	95	2.28	76	1.65	$x^2 = 14,98$; $p<0,0005$
Total Llamadas	3.835		4.024		4.315		4.171		4.606		

TABLA 5
EVOLUCIÓN POR AÑOS DE LAS LLAMADAS RECIBIDAS EN EL SITTE SOBRE PACIENTES DE ETNIA NO BLANCA

	1999		2000		2001		2002		2003		Test de hipótesis
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Etnia Gitana	11	0.87	8	0.63	13	0.90	5	0.35	4	0.31	$x^2_3 = 2,67$; $p=NS$ $x^2 = 4,04$; $p<0,05$
Otras Etnias	21	1.66	25	1.95	40	2.78	41	2.90	30	2.38	$x^2_4 = 6,44$; $p=NS$ $x^2 = 3,27$; $p=NS$
Total Llamadas	1.262		1.279		1.438		1.416		1.257		

GRÁFICA 2
SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATÓGENOS ESPAÑOL (SITTE)
DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LAS LLAMADAS SEGÚN LAS ESPECIALIDADES MÉDICAS



en las cuatro Autonomías ya comentadas (Baleares, Canarias, Cataluña y País Vasco).

En la parte inferior de la Gráfica 2, por su parte, podemos observar un comportamiento similar al de los ginecólogos para los médicos de Atención Primaria y de otras especialidades médicas. Es decir, un incremento muy significativo a lo largo de los años, con un leve descenso al final del periodo analizado. Por el contrario el número de llamadas realizadas por pediatras, psiquiatras y genetistas se ha mantenido bastante constante desde el inicio del funcionamiento del servicio.

Comentarios

Consideramos, que la actividad desarrollada por ambos servicios, SITE y SITTE, a lo largo del año 2003 ha sido bien acogida y de una extraordinaria utilidad preventiva. Por un lado, debido a que en los controles de calidad que se reciben, la valoración global sobre el funcionamiento de los servicios sigue siendo muy positiva. Por otro lado, a que el número de llamadas efectuadas al SITE continúa en ascenso, así como también han aumentado las que se reciben en el SITTE procedentes de algunas de las Comunidades como por ejemplo la de Madrid, Andalucía, Murcia, Castilla y Le-

ón, Valencia y Galicia. Todo ello indica, que la calidad y la utilidad del servicio prestado responde a las expectativas de los usuarios.

Algo muy importante a resaltar es que en la evaluación del riesgo que se hace en cada paciente no sólo se incluyen los datos disponibles referentes al agente por el que se consulta, sino también toda la amplia experiencia del grupo de investigadores del ECEMC. La interpretación correcta de los datos publicados (especialmente los de los estudios epidemiológicos y experimentales de difícil interpretación por el clínico), los estudios realizados con la base de datos del ECEMC y la colaboración en estudios internacionales (como miembros del ENTIS, del Clearinhouse, del EUROCAT...), son sin duda de un enorme valor. Todo ello, no sólo es necesario en una correcta evaluación individualizada del riesgo (cuya importancia se refleja también en el trabajo de Fernández Martín y cols., que se publica en este mismo Boletín), sino que, además, indica una óptima utilización de los recursos disponibles. Esto, sin duda, repercute en la buena acogida que tienen ambos servicios.

En relación a la población de etnia no blanca, consideramos que aún sigue siendo bajo el porcentaje de mujeres que utilizan este servicio. Esta población de mujeres, con condiciones socio-sanitarias en general desfavorables, son

un grupo potencialmente más susceptible para un resultado adverso de sus gestaciones. De ahí la importancia que tiene poder conseguir que cada vez tengan más acceso al SITE, donde se les puede informar sobre sus dudas, y sobre medidas preventivas. Todos estos aspectos son, sin duda, valiosos para la prevención de defectos congénitos.

Por último, en referencia a la evolución del número de llamadas por especialidades médicas recibidas en nuestro servicio, queremos resaltar que mientras que el número de llamadas de los ginecólogos y de los médicos de Atención Primaria va aumentando a lo largo de los años, el de

pediatras, psiquiatras y genetistas se mantiene en niveles más o menos estables. Ello nos hace pensar que sería importante una mayor difusión del servicio entre estos últimos colectivos médicos (pediatras, psiquiatras y genetistas), ya que sin duda son, junto con los ginecólogos/tocólogos y los médicos de AP, los especialistas con un mayor impacto en la prevención de defectos congénitos.

Referencias

Martínez-Frías ML, Bermejo E. Prevalence of congenital anomaly syndroms in a Spanish gipsy population. J Med Genet. 1992 Jul;29(7):483-6.

Teléfono del SITTE: **91 822 24 35**
Teléfono del SITE: **91 822 24 36**

POSTERS PRESENTADOS EN LA XXVII REUNIÓN DEL ECEMC, CELEBRADA EN ZAMORA DURANTE LOS DÍAS 24-25 DE SEPTIEMBRE DE 2004

P.1- Metilación aberrante en lit1 (kcnq1ot1) en dos casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann con expresividad parcial al nacimiento

Hostalot Abás A, Rosal Roig J, Cardona Barberan A, Sorní Hubrecht A, Mercè Gratacós J, Marques Soler E.
Servicio de Pediatría. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta.

Introducción:

El Síndrome de Beckwith-Wiedemann se caracteriza por peso elevado al nacimiento, macroglosia, defectos del anillo umbilical, visceromegalias e hipoglucemia neonatal. Otras manifestaciones son pliegues y surcos en el lóbulo auricular, nevus flameus y hemihipertrofia entre otros. Su diagnóstico es importante por el riesgo asociado de desarrollar tumores de estirpe embrionaria. Los genes causantes del síndrome se han localizado en un dominio con *imprinting* 11p15.5 que contiene los genes IGF2, H19 y p57^{KIP2}. El conocimiento de los mecanismos moleculares que han dado lugar al síndrome es importante para conocer el pronóstico.

Presentación de los casos: Los dos casos diagnosticados clínicamente, cuyas manifestaciones principales fueron: macroglosia y hemihipertrofia.

Caso clínico nº 1:

Recién nacida fruto de 5ª gestación de curso normal y sin incidencias. Parto vaginal a las 37s., distócico, presentación podálica. Apgar 7-10-10. Peso 4.370g. Talla 58 cm. Pc 35 cm. En la exploración física destaca cordón umbilical muy grueso, macroglosia a expensas de la mitad derecha e hipertrofia de la extremidad inferior derecha. Glucemias normales. Ecografía abdominal y transfontanelar normales. Cariotipo de alta resolución normal. En los dos meses siguientes evoluciona a hemihipertrofia franca completa, hepatomegalia, hipercrecimiento y leve retraso psicomotor; Alfa-fetoproteína elevada. Análisis de DNA informa de metilación aberrante en LIT1 (KCNQ1OT1).

Caso clínico nº 2:

Lactante varón de tres meses. Embarazo gemelar sin incidencias. Nacimiento por cesárea a las 38s. Apgar 9-10. Peso 2.810 gr. En la exploración física neonatal destaca macroglosia y hernia inguinal derecha. A los 3 meses se evidencia macrocefalia, hemihipertrofia derecha, macroglosia, hipercrecimiento (en relación a su hermano gemelo no afectado) y ligero retraso psicomotor. Cariotipo de alta resolución normal. Alfa-fetoproteína normal. Análisis de DNA informa de metilación aberrante en LIT1 (KCNQ1OT1), metilación normal en gen H19.

Conclusiones:

La diferente expresividad clínica de este síndrome hace que pueda pasar desapercibido al nacimiento.

Ante casos de macroglosia con hemihipertrofia debemos pensar en síndrome de Beckwith-Wiedemann. Los dos pacientes presentados no han manifestado alteraciones de la glucosa en la etapa neonatal. El caso-2 fue de peso normal al nacimiento. Ambos casos siguen un patrón de hipercrecimiento postnatal.

Es importante el diagnóstico temprano por su asociación a tumores de estirpe embrionaria. El diagnóstico molecular puede orientar el pronóstico de los pacientes.

P.2-Síndrome orofaciodigital tipo I

Pérez J.L., Aguirre A., García M., Calzada J., Vereas A., Saitua G.

Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto (Bilbao).

Introducción:

Este síndrome de frecuencia rara (1/40.000-50.000 RN vivos) que asocia malformaciones orales, faciales y digitales, fue descrito en 1.954 por Papillon-léage y Psaume. Son RN con filtrum muy corto, hendidura medial, frenillo grueso y fisura pala-

tina amplia. Presentan un maxilar inferior hipoplásico con bandas fibrosas que adhieren los labios y la lengua a la arcada dentaria, condicionando una lengua lobulada. Puede existir hamartoma de lengua en la mitad de los casos.

La región media facial está aplanada con hipertelorismo, raíz nasal ancha con punta fina y asimetría de las alas de la nariz. Los lactantes presentan miliaria facial. Existe clinodactilia, braquidactilia y sindactilia en las manos con huesos cortos y gruesos. En los pies puede haber polisindactilia, casi siempre unilateral y preaxial.

El 50% presenta retraso mental (C. I. de 70), con agenesia parcial o total del cuerpo calloso. Es frecuente la poliquistosis renal de aparición tardía.

Se trata de una enfermedad hereditaria, con herencia ligada al cromosoma X. En el varón es letal (salvo en el S. de Klinefelter). Se ha identificado una mutación en el gen CXORF5 situado en la región Xp22.

Caso clínico:

Primera gestación de una madre sana de 34 años que cursó con un embarazo sin incidencias. Parto a las 38 semanas, eutócico, con L.A. claro y Apgar 8-9.

Exploración física:

Se trata de una niña que pesó al nacer 3170 gr. (P25-50), con una longitud 46,5 cm (P10-25), un PC 33,5 (P10-25) y un IP: 3,1 (P>90). Presentaba asimetría facial con hipertelorismo, distancia intercantal interna de 2,6 cm (P97) y microrretrognatia. Tenía fisura palatina, hendidura media en labio inferior, lengua hendida y lobulada. Arcada dentaria irregular con frenillo inferior doble. La mano derecha era asimétrica y había sindactilia proximal entre 4º y 5º dedos y clinodactilia de los meñiques.

Exámenes complementarios:

Hemograma y bioquímica normales

Radiología simple de extremidades: clinodactilia de meñiques

Ecocardiograma y ecografía renal: normales

Ecografía y R.M.N. craneal: agenesia de cuerpo calloso.

Fondo de ojo: normal.

E.E.G: sin alteraciones

Potenciales evocados auditivos y visuales: dentro de la normalidad

Cariotipo: 46,XX normal. Pendiente del estudio de genética molecular

P.3-Síndrome de Kingston

Pérez J.L., Aguirre A., Echániz I., Hernando Z., Ruano A., Pérez Legorburu A.

Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto (Bilbao).

Introducción:

El síndrome de Kingston es un síndrome raro de herencia autosómica dominante. La frecuencia comunicada en el ECEMC es de 0,05 /100.000 R. N. vivos.

La expresión clínica es muy variable, pudiendo presentar coloboma de iris, labio leporino, fisura palatina, ocasionalmente microftalmia, estrabismo, glaucoma, anoftalmia; sordera neurosensorial y hematuria. El retraso mental es constante variando de moderado a grave.

Caso clínico:

Primera gestación de una madre de 28 años cuyo embarazo fue controlado y de curso normal. El parto se produjo a las 40 semanas fue eutócico, con líquido amniótico claro y Apgar 6-8.

Exploración física:

Niño que presentó un peso de 3490 grs (P50), longitud: 49,5 cm (P25-50), y PC: 36 (P75-90). El niño presentó hipotonía, labio leporino bilateral con fisura palatina completa, pabellones auriculares displásicos de implantación baja, retrognatia, hipertelorismo, Leucocoria derecha con nistagmus y ausencia de fijación visual, oblicuidad ocular antimongoloide, ptosis palpebral izquierda y microftalmia. Presentaba también un quiste sebáceo en la región parietal derecha.

Exámenes complementarios:

Hematimetría, bioquímica de sangre y orina: Normales.

Fondo de ojo: Coloboma bilateral con afectación del polo posterior, mayor en el ojo izquierdo

Ecocardiograma: no anomalías estructurales

Ecografía y T.A.C craneal: normal

Electroencefalograma: sin alteraciones

Potenciales evocados del tronco cerebral visuales y auditivos: Ausencia de respuesta.

El paciente se encuentra en seguimiento del desarrollo psicomotor.

P.4- Displasia ectodérmica hipohidrótica: A proposito de un caso

S. Martínez-Santana¹, V. Mitja Juan¹, F. López Grondona², L. Rodríguez², J.M. Sin¹, C. Serra¹, J. Maciá¹.

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona "Dr. Josep Trueta". Girona.

²Sección de Genética del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

Antecedentes personales:

Varón de 18 meses que acude a nuestro Hospital con la sospecha diagnóstica de Displasia Ectodérmica Hipohidrótica (DEH). Se trata del primer hijo de padres no consanguíneos (26 años la madre y 19 el padre en el momento del nacimiento) fruto de un embarazo sin complicaciones, excepto una faringitis en el tercer mes (un día 38,5° C) y una candidiasis vaginal en el octavo.

Exploración Neonatal:

Lo único destacable era la sequedad de piel, frente prominente, labios gruesos e hipoplasia mentoniana. El peso al nacer fue de 3.330 gr., Talla: 50 cm., PC: 35 cm. En el momento actual el niño presenta piel pálida y seca; pelo claro, fino y escaso; ausencia de sudor e intolerancia al calor; ausencia de dientes; sequedad de mucosas, y lágrimas escasas. Creemos que se trata de una DEH recesiva ligada al X, pues la madre presenta rasgos de la enfermedad: pelo claro y escaso, piel clara, disminución del sudor e hipodontia (actualmente lleva implantes), es decir que se trata de una portadora heterocigota. No hay más miembros de la familia afectados.

La causa de la DEH es una mutación del gen EDA localizado en Xq12-q13.1, gen que codifica la proteína Ectodisplina A, que controla el desarrollo del tejido ectodérmico. Está descrita también una forma autosómica recesiva que es mucho más rara. Está pendiente de valoración por Oftalmología, Otorrino y estudio de genética molecular.

P.5- Sospecha de síndrome de Fine-Lubinsky en una niña recién nacida

S. Martínez-Santana¹, V. Mitja Juan¹, E. Ametller¹, E. Bermejo², J.M. Sin¹, J. Maciá¹, A. Trujillo¹, M. Sánchez¹.

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona "Dr. Josep Trueta". Girona.

²Sección de Epidemiología-Clínica del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

Antecedentes personales:

Recién nacida mujer de etnia árabe, segunda hija de padres consanguíneos, primos en primer grado, con edades de 29 años la madre y 28 el padre. La niña nació tras un embarazo de 36+2 semanas que cursó con hiperemesis gravídica del 2º al 5º mes (tratada con Primperán jarabe), metrorragia en el 7º mes y tratamiento tocolítico con ritodrine hasta el final de la gestación, y oligoamnios.

Exploración Neonatal:

Peso: 1800 gr., Talla: 43,6 cm. y PC: 33 cm. En el examen físico se observó una desproporción craneofacial con frente amplia, diástasis de suturas craneales con fontanelas grandes, implantación baja de la línea posterior del cabello, orejas bajas, microstomía, nariz estrecha con narinas pequeñas, filtrum largo, micrognatia, cuello corto, clinodactilia del 5º dedo de la mano derecha y metacarpos con desviación cubital, nevus liso marrón de 2,5 x 0,6 cm. en hemiabdomen derecho. Además se detectó un soplo cardíaco II/VI (Ecocardiograma: CIV muscular y estenosis de la pulmonar). El cariotipo y estudio citogenético-molecular con sondas teloméricas de todos los cromosomas realizado en el CIAC, (laboratorio de Genética del ECEMC), con un nivel de resolución de 550-850 bandas fue normal (46,XX. ish multiprobe-T). La RMN cerebral (4/04/02) fue normal, y los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (28/08/02) mostraron: ausencia en el oído izquierdo e importantes anomalías en el derecho. El 7/07/03 estatus convulsivo, por lo que se realiza TAC craneal en el que se observa dilatación global del sistema ventricular y lesiones de atrofia cerebral, y en el EEG focalidad irritativa temporal derecha con actividad lenta postcrítica en el resto del cerebro. En el examen oftalmológico (11/07/03) se observa miopía magna. Otoemisiones acústicas (11/07/03): oído izquierdo: no respuesta, oído derecho: pequeña respuesta. A los 17 meses de edad: hipotonía generalizada, importante retraso psicomotor (no sedestación, no dice ninguna palabra) y ausencia de dientes. A los 25 meses: persiste la hipotonía generalizada, el retraso psicomotor y sigue sin articular palabra. En este momento presenta 2 dientes (incisivos inferiores).

Se sospecha un síndrome de Fine-Lubinsky, que fue descrito por primera vez por estos autores en 1983, y del que sólo existen cuatro casos publicados. Se trata de un síndrome de herencia indeterminada, caracterizado por la presencia de braquicefalia, cara aplanada, órbitas estrechas, hipertelorismo, microstomía, fisura palatina (se ha descrito un caso sin ella), alteraciones oculares, sordera, dilatación de ventrículos cerebrales, alteraciones de genitales y retraso del desarrollo psicomotor.

P.6- Displasia tanatofórica tipo I: presentación de un caso

M.J. Espinosa Pérez¹, M.C. Rodríguez Pando¹, J.R. Mendez Álvarez².

¹ Servicio de Pediatría, ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital "Valle del Nalón" - Asturias.

Introducción:

El enanismo tanatofórico, descrito por primera vez en 1967 por Maroteaux, es una condrodisplasia perteneciente al grupo acondroplasia (junto a acondroplasia, hipocondroplasia, displasia tipo Sadaam), según la "Nomenclatura Internacional de las Enfermedades Óseas Constitucionales". Estas entidades están producidas por mutaciones del gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), localizado en el cromosoma 4 (4p16.3). La displasia tanatofórica es la más grave del grupo, casi siempre letal en fetos o neonatos, y la más común de las displasias esqueléticas letales. Predominio de varones (2:1). Clínicamente se caracteriza por macrocefalia, torax hipoplásico y micromelia. Radiológicamente: platiespondilia y costillas delgadas con dos subtipos: tipo I: sin deformidad craneana y fémur acortado e incurvado en "receptor de teléfono" y tipo II: cráneo "en trébol" y huesos acortados sin incurvación. La herencia es autosómica dominante, presentándose "de novo" en la mayoría de los casos. La frecuencia en nuestro medio (datos del ECEMC) muestra variaciones con relación a la posibilidad de aborto (IVE). Así: antes de 1985 (fecha de la aprobación de la Ley del aborto) 0,17/ 10.000 RNV y 9,8/ 10.000 RNM, después de 1985 la frecuencia es de 0,07/ 10.000 RNV y 2,33/ 10.000 RNM.

Caso clínico: Antecedentes familiares:

No consanguinidad. Un caso de enanismo, no clasificado en un familiar de 5º grado en la rama materna. Madre: 36 años. Educadora social. Diabetes insulino dependiente desde los 11 años, retinopatía y neuropatía diabéticas. Padre: 35 años. Electricista. Sano.

Embarazo:

Primigesta, controlado en otro hospital, Hb glicosilada 6,5 - 7,3%. AFP: Normal. Amniocentesis: cariotipo 46,XY. Ecografía: A las 20 semanas, sospecha de acondroplasia o displasia tanatofórica. En el estudio molecular en DNA fetal obtenido de las células cultivadas de líquido amniótico, no aparece la neomutación responsable de acondroplasia. IVE en nuestro hospital.

Exploración física:

Feto masculino, 430 gr. de peso, impresión de macrocéfalo, estrechez torácica, miembros superiores cortos e inferiores acortados y con muslo curvado.

Estudios complementarios:

RX: Las anomalías coinciden con las de la displasia tanatofórica tipo I. El cariotipo en condrocitos y linfocitos no pudo realizarse por falta de respuesta de la muestra.

El estudio anatomopatológico:

Alteraciones características de la displasia tanatofórica en las placas metafisarias de crecimiento: columnas condrocitarias cortas y mal diferenciadas, ocupación del límite condro-óseo por bandas de tejido fibroso procedentes del periostio, conexiones vasculares anormales entre vasos de epífisis y metafisis, canales vasculares de la placa grandes con osificación membranosa y hueso cortical hipertrófico que sobrepasa el límite del cartílago.

Comentarios:

Estos padres, después del propósito, tuvieron dos abortos y una hija con agenesia renal izquierda; la diabetes materna se ha relacionado con abortos y diversas malformaciones, como la agenesia renal, pero no hemos encontrado relación con este tipo de displasias. La edad paterna mayor de 35 años parece facilitar la aparición de neomutaciones. El diagnóstico prenatal del enanismo tanatofórico puede realizarse mediante ecografía a las 20 semanas de gestación, aunque hay otros procesos que pueden dar imágenes semejantes (acondroplasia, osteogénesis imperfecta, síndrome de Roberts, síndrome de Ellis-van Creveld, artrogriposis múltiple, síndrome de regresión caudal y algún otro) por lo que no se puede asegurar la letalidad del feto y es necesario completar el diagnóstico genético-molecular para poder decidir y aconsejar sobre el manejo de la gestación y futuro del feto. La displasia tanatofórica no es debida a una sola mutación sino a varias, según los estudios moleculares y en algún caso no se vio mutación.

P.7- Síndrome de van der Woude: caso clínico

Amparo Sanchis; Agustín de la Mano; Elena García; Francisca Esteban; M. Isabel Vega; J. Luis Tortajada.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Introducción:

Aproximadamente, un tercio de los pacientes con labio/paladar hendido tienen un cuadro sindrómico (Jones, 1996). Entre el 1 y el 2% de los afectados por hendiduras faciales tiene también senos o fositas en el labio inferior (Gorlin, 1.990). La mayoría de estos últimos está afectado por un desorden de herencia autosómica dominante, conocido como Síndrome de van der Woude. Su expresión intrafamiliar es variable y su penetrancia casi completa, entre el 80-97% de los portadores del gen (Cervenka et al., 1967; Shprintzen et al., 1.980). Hay implicados dos loci génicos en este síndrome, el 1q32-41(SVW1), que es el más frecuente, y el 1p34. Se piensa que este trastorno puede estar causado por mutaciones en el gen que codifica el factor 6 regulador del Interferón (OMIM 119300).

La prevalencia de portadores al nacimiento oscila entre 1/33.600 y 1/100.000 nacidos según diferentes autores. En España, el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas ha detectado dos casos entre 1.996.000 nacidos vivos, con una frecuencia mínima de 1/998.000. Aproximadamente el 30% de los casos corresponde a mutaciones de novo.

El signo clínico característico es la presencia de fositas o elevaciones cónicas (microformas) mediales en el labio inferior, apreciables en casi el 80% de los portadores del gen, asociadas a hendiduras orales. Estas últimas pueden afectar a paladar, labio o a ambos, de forma uni o bilateral. En menos de un 10% de afectados (Shprintzen et al., 1980), las fisuras orales no se asocian a anomalías en el labio inferior y son indistinguibles de las fisuras de origen multifactorial. Entre el 20-40% de los portadores padece hipodoncia (2º molar, incisivo lateral) y/o voz nasal por fisura del paladar submucoso.

Los defectos del labio inferior pueden ser circulares, en forma de surcos, arrugas transversales o elevaciones cónicas de la mucosa labial, y en ocasiones están comunicados con las glándulas salivares; se considera que son debidos a la persistencia de surcos embrionarios que desaparecen al producirse la fusión de las prominencias faciales (35 días postconcepción). Como el cierre defectuoso del labio puede alterar el del paladar que es más tardío (8ª y 9ª semana), se explica que las tres anomalías puedan aparecer conjuntamente con más frecuencia.

La variabilidad en la incidencia y el tipo de hendiduras en una misma familia, así como la mayor asociación de las microformas a la fisura de paladar, apoya la posibilidad de que la clínica esté influida por genes modificadores en otros loci, concretamente por otro gen en 17p11.2-p11.1 (Serti et al., 1999), pero este hecho no se ha comprobado en otros estudios familiares (Wong et al., 2001).

Caso clínico:

Presentamos un recién nacido varón, fruto de la cuarta gestación de una pareja joven y no consanguínea, con un aborto previo. Dos hermanos anteriores sin anomalías congénitas. No refieren exposición a teratógenos durante la gestación, que cursó con amenaza de aborto al tercer mes. El paciente presenta labio leporino bilateral que llega hasta narinas, con hendiduras bilaterales en encía superior. Paladar íntegro y coanas permeables. Se observan, además, dos apéndices mucosos en labio inferior, sin existir otras anomalías. Tanto el padre como la abuela paterna presentan hoyuelos simétricos en labio inferior. Un tío paterno falleció en la infancia tras reparación quirúrgica del labio y paladar hendido. Otro hermano del padre requirió también reparación de la hendidura palatina. Ambos presentaban hoyuelos en labio inferior. Una prima hermana del recién nacido por línea paterna tiene también fositas en labio inferior, sin fisura oral.

Conclusiones:

El interés de este síndrome radica en su herencia autosómica dominante. La identificación de "microformas" o fositas en labio inferior en familias con hendiduras faciales es patognomónico y conlleva un riesgo de hendiduras mucho mayor que el advertido cuando aparecen de forma aislada no sindrómica, puesto que la presencia de hendiduras labiales y o palatinas asciende al 60% de los afectados.

La presencia de hoyuelos o fositas simétricos en labio inferior tiene lugar, también, en el síndrome de Pterigium Poplíteo, dominante, alélico del síndrome de van der Woude y que también cursa con hendiduras faciales, al igual que la enfermedad de Hirschprung asociada a paladar hendido, pero ambas tienen fenotipo totalmente diferente.

P.8- Esquisencefalia en recién nacida hija de adolescente con hábitos tóxicos

Rosal Roig J, Hostalot Abàs A, Sorní Hubrecht A, Marqués Soler E, Genaró Jornet P, Mercé Gratacòs J.

Servei de Pediatria. Hospital de Tortosa. Verge de la Cinta.

Presentación del caso:

Recién nacida que ingresa a los dos días de vida por problemas en la alimentación, tendencia a la hipertonía, irritabilidad y microcefalia.

Se trata de una primera gestación de una adolescente de quince años, con un embarazo no confirmado hasta los cuatro meses. La madre refiere inhalación de cocaína los fines de semana durante los cinco primeros meses y cannabis (8 a 12 porros a la semana) durante toda la gestación; también acepta el consumo de tabaco y alcohol en cantidad moderada. No hay consanguinidad entre los padres. Controles gestacionales a partir del quinto mes normales. Parto a término, eutócico, espontáneo, Apgar 8-9-10.

Antecedentes familiares: Sin interés. No recuerdan malformaciones. Importante grado de inadaptación social.

Exploración física: P: 3.120 grs. (-1DS/M); T: 47 cm. (-3DS); P.C.: 32 cm (-3DS). No malformaciones externas aparentes. Microcefalia con occipucio prominente. Llanto irritable tipo gallo, paladar ojival, fontanela pequeña normotensa. ACR normal; Abdomen normal sin visceromegalias, genitales femeninos externos normales, hipertonía generalizada, reflejos exacerbados, succión débil. Irritabilidad manifiesta.

En estudio ecográfico se evidencian malformaciones cerebrales importantes por lo que se practica RMN cerebral que informa de esquisencefalia bilateral, de labios abiertos derecha y cerrados izquierda, ausencia de septum pellucidum y áreas de displasia cortical. El fondo de ojo muestra palidez de ambas papilas sugestiva de atrofia óptica bilateral. La analítica en sangre presenta hipernatremia e hiperosmolaridad que aumenta en sucesivos controles. Orina marcadamente hipostenúrica.

Ante la sospecha de afectación del eje hipotálamo-hipofisario se efectúa test de desmopresina que confirma el diagnóstico de diabetes insípida central. Se inicia tratamiento sustitutivo consiguiendo regular los niveles de sodio.

Estudios hormonales T4, TSH y Cortisol normales. Cariotipo normal. Serie esquelética normal. Ecografía abdominal normal.

Potenciales evocados auditivos y visuales sin respuesta positiva. EEG informado como normal.

Se efectúa el diagnóstico de esquisencefalia bilateral y displasia septoóptica con afectación hipofisaria.

A los 2 meses de vida la niña presenta buen desarrollo pondoestatural, sigue lactancia artificial con biberón sin problemas, persiste muy hipertónica y es irritable, no presenta seguimiento visual, ni respuesta a estímulos auditivos, no refieren convulsiones ni otros síntomas añadidos. Controles analíticos normales. Sigue tratamiento con Desmopresina intranasal.

Presentamos el caso por su interés clínico y para discusión de la posible teratogenicidad de la cocaína y del resto de las exposiciones de la madre.

P.9-Segundo caso con una delección subtelomérica nueva en 4p

Laura Rodríguez¹, Salvador Climent², Elena Mansilla¹, Fermina López-Grondona¹, María Luisa Martínez-Fernández¹, María Luisa Martínez-Frías³.

¹ Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España.

² Departamento de Pediatría del Hospital de Ontinyent, Valencia, España.

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

Introducción: El Síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS), es un síndrome de genes contiguos ampliamente conocido cuya región crítica (WHSCR) parece estar localizada a nivel del locus D4F26 en la banda 4p16.3. No obstante, con las nuevas técnicas moleculares, se han descrito varios casos con manifestaciones clínicas semejantes a las del WHS, que tenían una microdelección en 4p que no involucra la WHSCR sino una región próxima. Esto sugiere que el locus D4F26 no sea la región crítica del WHS.

Presentación del caso:

Presentamos el caso de una niña nacida por cesárea a las 34 semanas de gestación por retraso del crecimiento intrauterino (CIR). Al nacimiento presentó hipotonía y una somatometría por debajo de percentil 3 (peso 1.400 gr, talla 38,5 cm y PC 28 cm). El TAC y la eco cerebral fueron normales así como los Rx de columna. La eco renal reveló una pielectasia bilateral. A los dos años de edad la paciente no camina, y presenta un importante retraso psicomotor y pondoestatural. Sufre 3 episodios de convulsiones febriles que fueron tratadas con ácido valproico.

La niña nos fue remitida cuando tenía 4 años de edad, con peso, talla y PC que siguen estando por debajo del p3. A la exploración presenta rasgos dismórficos con frente amplia, nariz larga con puente nasal prominente y columela ancha, filtrum corto con labio superior evertido. Sus ojos muestran ligero epicantus con estrabismo convergente en el ojo izquierdo, y orejas ligeramente rotadas hacia atrás con helix borrado. El pelo es fino pero normal. Tiene una fosita sacra, escaso panículo adiposo y cuatro nevus epiteliales congénitos, uno en la base del cuello y tres en el torax. Los genitales son femeninos y normales. Habla monosílabos y entiende órdenes simples. La edad ósea mostró un retraso de 2 años.

El cariotipo de alta resolución fue normal (850 bandas), y la aplicación de técnicas de Hibridación "in situ" (FISH) con el kit Multiprobe-T mostró ausencia de señal subtelomérica en uno de los cromosomas del par 4. La aplicación FISH con la sonda específica para WHSCR, mostró que no existía delección de esa región. El cariotipo fue por tanto: 46,XX,del(4p).ish (tel4p-/tel4q+).ish 4p16.3(WHSCRx2). Los cariotipos de alta resolución (850 bandas) de los padres de esta paciente, así como la aplicación de las técnicas de FISH (tel 4p/4q; WHSCR) fueron normales, por lo que la alteración se había producido "de novo".

A pesar de que este caso tiene una delección 4p muy distal, que no incluye WHSCR, la niña presenta manifestaciones clínicas similares a las observadas en los pacientes con WHS.

Comentarios:

Recientemente, Zollino y cols. (2003) han descrito un caso con una delección subtelomérica de 1,9 Mb en 4p16.3 conservando WHSCR, y propone una nueva región crítica del WHS que ellos llaman WHSCR-2. Estos mismos autores han estudiado nuestro caso y han encontrado la misma delección de 1,9 Mb en nuestra paciente, lo que apoya su propuesta de que la región crítica del síndrome es la WHSCR-2 (distal a la WHSCR), que sería la responsable del WHS [Zollino et al., 2003].

Conclusiones:

Consideramos que en pacientes en los que se sospeche un WHS, y no se detecte la microdelección de la WHSCR se debería analizar la región subtelomérica 4p para descartar delecciones crípticas o más pequeñas de esa región.

P.10-Alteraciones cromosómicas finas en translocaciones aparentemente balanceadas: un aspecto a tener en cuenta en el asesoramiento genético

Martínez-Fernández M.L.¹, Rodríguez L.¹, López-Grondona F.¹, Mansilla E.¹, Cruz E.², Sánchez C.³, Tommerup N.³, Martínez-Frías M.L.^{1,4}

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

² Servicio de Pediatría. Hospital Santa Bárbara. Puertollano (Ciudad Real).

³ Instituto Panum. Copenhague (Dinamarca).

⁴ Dpto. de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Introducción:

En la actualidad, gracias a las técnicas de citogenética de alta resolución (550-850 bandas G) se están detectando alteraciones cada vez más pequeñas en niños con defectos congénitos. Cuando la alteración es una translocación "aparentemente balanceada" y el niño tiene alguna anomalía congénita, cabe pensar que dicha alteración no sea realmente balanceada, ya que existe la posibilidad de que se hayan producido anomalías durante los reordenamientos del apareamiento y la recombinación meiótica. Para determinarlo es conveniente realizar, al menos, un cariotipo de alta resolución de 550-850 bandas.

Caso clínico:

Presentamos el caso de un niño de 6 meses, que nos llega con un diagnóstico citogenético de translocación, aparentemente balanceada, entre los cromosomas 2 y 12 y fórmula cromosómica 46,XY,t(2;12)(q33;q13). Dicha alteración se había diagnosticado por amniocentesis ya que dos hermanos de la madre y la abuela tenían una translocación balanceada entre los cromosomas 11 y 12 (con puntos de rotura 11q25 y 12p13), aunque la madre del niño era cromosómicamente normal. El niño presentaba dismorfias craneofaciales, macrocefalia, retraso psicomotor y anemia hipocrómica. La ecografía y el TAC cerebral mostraron dilatación de los ventrículos laterales e hipoplasia generalizada del cuerpo calloso, con dilatación del espacio subaracnoideo a nivel de ambos lóbulos frontales. Debido a los defectos y al retraso psicomotor nos fue remitido para un estudio cromosómico de alta resolución (550-850 bandas). En dicho estudio se confirmó la translocación que se había detectado por amniocentesis pero, además, se identificó una delección del cromosoma 12 involucrado en la translocación, siendo, por tanto, el cariotipo: 46,XY,t(2;12)(q31.2;q13.11)del(12)(q13.3;q21.2) "de novo". Esta delección fue confirmada mediante un estudio de CGH. Es decir, que el niño era portador de una translocación no balanceada entre los cromosomas 2 y 12, porque había perdido (delección) una parte del cromosoma 12, lo que justificaba sus manifestaciones clínicas.

Comentarios:

Este caso muestra que cuando un paciente con anomalías congénitas tiene una alteración cromosómica aparentemente balanceada (sea de origen familiar o "de novo"), no se debería descartar la posibilidad de que exista un desbalance que no se haya identificado. Por tanto, en cualquier pareja en la que uno de ellos sea portador de una translocación balanceada, que tenga un hijo portador de la misma translocación pero que presente defectos congénitos graves o leves, siempre se debe sospechar la existencia de un desbalance en la translocación. Esta posibilidad hay que tenerla presente para ofrecer un adecuado asesoramiento a la familia.

El problema es aún más complejo en el caso del diagnóstico prenatal, ya que si no se obtienen cromosomas de alta resolución (550-850), difícilmente se podrán identificar esas alteraciones que, incluso, en algunos casos podrían no ser detectables. Además, como en ciertas ocasiones, los defectos pueden no ser visibles mediante ecografía de alta resolución (obligatoria en las mujeres embarazadas con translocaciones balanceadas familiares), la información que se debe dar a los padres ha de considerar la posibilidad de que el feto tenga una alteración cromosómica no balanceada que no pueda ser detectada con las técnicas utilizadas en el diagnóstico prenatal.

P.11-Síndrome de Saethre-Chotzen. Estudio de una familia con traslocación recíproca 4;7 defecto de posición del gen twist

Enrique Galán Gómez, José María Carbonell Pérez, Julia Saenz Hurtado, y Juan José Cardesa García.

Unidad de Genética. Unidad de Prevención de Minusvalías. Hospital Materno Infantil. Servicio Extremeño de Salud. Facultad de Medicina, UEX, Badajoz.

Paciente mujer de 2,5 años de edad, valorada a la edad de 3 meses por presentar rasgos dismórficos.

Antecedentes familiares:

El día de la consulta observamos que el padre de la paciente tiene el mismo fenotipo. En la genealogía obtenemos que un hermano del padre y varios familiares de la rama paterna tienen también el mismo fenotipo. La madre de la paciente tuvo un aborto.

Antecedentes personales:

La niña propóscito fue el segundo embarazo de la madre que tuvo ITU al 6º mes. El parto, eutócico y cefálico, se produjo a las 40 semanas. Peso al nacer 3.200 g. Apgar 9/10 (1 y 5 minutos respectivamente) perinatal normal.

Exploración:

A los tres meses el peso era de 7.200 g. (P75-90), talla 64,9 cm (P90) y perímetro cefálico de 38,8 cm (>P3). Presentaba microcefalia con acro-braquicefalia, aparente sinostosis coronal, plagiocefalia asimétrica con menor desarrollo de la hemicara izquierda, frente hundida, cejas arqueadas, hendiduras palpebrales horizontales, ojos protuyentes, escleras azules y ptosis palpebral izquierda. La nariz era puntiaguda con raíz nasal deprimida y ancha, filtro corto, úvula bífida, discreto prognatismo, pabellones auriculares de implantación baja y tenía hipoplasia de la zona media de la cara. El torax, abdomen, y genitales de mujer eran normales. En las extremidades se observa surco simiesco en mano derecha, ligera sindactilia membranosa proximal a nivel de los dedos 2º y 3º de las manos. En los pies se observa un ensanchamiento de los primeros dedos.

Exámenes complementarios:

La radiografía de craneo mostró una sinostosis coronal. El cariotipo en sangre periférica (nivel 600 bandas), mostró una translocación recíproca entre un cromosoma 4 y 7, con una fórmula cromosómica: 46,XX,t(4;7)(q21.1;p21). En el padre y varios familiares de la rama paterna se observó la misma translocación. El estudio molecular del gen TWIST en la paciente fue normal. El estudio mediante FISH con sonda para el gen TWIST demostró 2 señales (en el cromosoma 7 normal y en el cromosoma derivado del 7).

Comentarios:

Se ha descrito algún paciente con el síndrome de Saethre-Chotzen que tenía una translocación afectando a la región cromosómica 7p, al igual que en la familia que presentamos. Creemos que en esta familia la alteración del gen TWIST se debe a efecto de posición y no a una mutación, como ya se ha sugerido en algún otro caso. Presentamos la familia y se revisa la literatura.

P-12. Atrofia óptica bilateral congénita. A propósito de un caso

Cristóbal Navas C; Fernández Lorente AI; Garijo Ayestarán C; Jiménez Gil de Muro, ST.

Servicio de pediatría. Hospital Fundación Calahorra (La Rioja).

Presentación del caso:

Paciente de 10 meses de vida fruto de embarazo por FIV, parto distócico (cesárea gemelar), 2ª gemela, pretérmino (36,5 semanas), PN: 2.270, TN: 45.7 cm, Apgar 9/10. Preciso ingreso en Unidad de Neonatal por distrés respiratorio transitorio y bajo peso, presentando también ictericia y conjuntivitis neonatal (hemograma, orina, ecografías abdominal, cerebral y de caderas normales, OEA pasa bilateral); lactancia mixta una semana, vacunación en regla. Padres sanos, madre 35 años, padre 36 años, una hermana gemela sana. Fue remitida a los 4 meses de vida por su pediatra por notar la madre que no fija la mirada. A la exploración presenta angioma plano interparietal hasta occipucio, fontanela normotensa, transparencia ocular bilateral, no leucocoria, movimientos oculares normales, mirada desviada hacia abajo, movimientos espontáneos normales, resto normal.

Exploraciones complementarias:

Hemograma y bioquímica general normales. Serología de toxoplasma, rubeola, VHS I y II, Ag T. Pallidum, RPR/VDRL negativos. Serología de CMV: (17/03/2004): CMV Ac.IGG 54, CMV Ac.IGM: 8,21, (24/5/2004): CMV Ac.IGG: 516. CMV Ac.IGM: 2,61. Viruria de CMV positiva persistente hasta el momento actual en la paciente y su hermana gemela. Cariotipo 46, XX. Eco transfontanelar y abdominal normal.

Consulta a Oftalmología:

(24/02/04)-> nervios ópticos aplásicos (en od no se ve ni anillo de implantación), placas de atrofia r dispersas en pp y por fuera de arcadas, no se distingue mácula.

PEVs: (realizados con estimulación monocular de campos completos, con goggles y registro en región occipital media (Oz)). Ojo derecho: no se obtiene respuesta evocada. Ojo izquierdo: no se obtiene respuesta evocada. Ambos ojos: respuesta de dudosa significación, dado que aparece desincronizada, de amplitud reducida (5mV) y con una latencia de 300 ms. Conclusión: Ausencia de respuestas evocadas visuales. PEATC: vía auditiva normal. RNM cerebral: (informe provisional) ausencia de vías ópticas completa, resto normal.

En su evolución ha presentado buen desarrollo pondoestatural y psicomotor. Realiza estimulación precoz en nuestro Hospital y en la ONCE.

Juicio clínico:

Atrofia óptica bilateral congénita, infección por CMV.

Discusión:

Nos encontramos ante una atrofia óptica bilateral de origen congénito sin otras malformaciones asociadas cerebrales ni de otros órganos, sin alteraciones cromosómicas, sin antecedentes familiares y sin antecedentes tóxicos durante la gestación. Presenta buen desarrollo pondoestatural. La infección por CMV, posiblemente congénito, tampoco ha podido relacionarse al no encontrarse en la exploración coriorretinitis ni calcificaciones cerebrales ni microcefalia. Aún así, se han descrito casos en la literatura de atrofia óptica por CMV acompañados sólo de microcefalia. Actualmente pensamos proseguir el estudio realizando análisis genéticos y endocrinos para descartar síndromes como el Norrie y el Morsier u otras atrofas ópticas hereditarias.

ATENCIÓN EN CONSULTA DE CASOS NO PERTENECIENTES AL ECEMC (CASOS EXTERNOS)

A lo largo de los últimos años, en el ECEMC hemos venido atendiendo algunos "casos externos", es decir, pacientes no incluidos en el Registro, que llegaban a nosotros o bien de forma particular o bien enviados por profesionales médicos. No obstante, esto era una actividad muy esporádica y en general los pacientes nos eran remitidos casi exclusivamente para realizarles estudios de citogenética de alta resolución. Sin embargo, desde que el ECEMC se trasladó al Instituto de Salud Carlos III (en Marzo del año 2002) constituyéndose el Centro de Investigación de Anomalías Congénitas (CIAC), y especialmente desde la posterior creación del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), la llegada de estos pacientes está siendo constante y mostrando un importante incremento. Así, en los meses de Abril a Diciembre de 2002, en el CIAC se atendieron 21 pacientes; en el año 2003 fueron 118 y, en el primer semestre del 2004, son ya 75 los pacientes que han acudido a la consulta.

El CIAC es, por la larga trayectoria y amplia experiencia de su personal y por su enfoque multidisciplinario del estudio de los defectos congénitos (que abarca la Dismorfología, Teratología Clínica, Citogenética de alta resolución y molecular, Epidemiología...), un centro de referencia en este área de la patología médica.

Los pacientes, en general a través de sus familiares al tratarse de niños, o los especialistas médicos que nos remiten a sus pacientes, acuden a nuestro centro por múltiples motivos. Entre ellos, podemos destacar la petición de una información más especializada o ampliada sobre un diagnóstico previamente realizado (el 42% de las consultas del año 2003 fue por este motivo), la re-evaluación de un diagnóstico que es dudoso o del que los clínicos disponen de poca experiencia y prefieren otra opinión (22% de las consultas), asesoramiento genético (10%), solicitud de estudios cromosómicos de alta resolución (15%) y, en el 11% restante, otros múltiples aspectos, como evolución de los afectados, problemas de fertilidad, creación de asociaciones, etc. En este último aspecto, cabe destacar la valiosa ayuda y el apoyo que el personal del CIAC, precisamente por su labor como centro de referencia, presta a los pacientes y/o sus

familiares para la puesta en marcha de asociaciones de afectados, poniendo en contacto a las familias con el mismo problema, así como informando de las asociaciones ya existentes y que están funcionando.

La procedencia de los pacientes que acudieron a nuestro centro durante el año 2003 fue la siguiente: Madrid (36 pacientes), Andalucía (14), Castilla y León (12), Principado de Asturias (7), Cataluña (6), Comunidad Valenciana (5), Galicia (5), Baleares (4), Castilla-La Mancha (4), Canarias (3), Cantabria (3), Murcia (2), Extremadura y País Vasco (1 respectivamente) y 7 de procedencia no especificada (se atendieron por correo electrónico y/o por teléfono). También se atendieron (por correo electrónico, por teléfono o por correo postal) 8 consultas del extranjero (Colombia 2, EEUU 2, Chile 2, Argentina 1, Portugal 1). En algunas de estas consultas se realizó estudio cromosómico tras el envío de las muestras necesarias.

La sistemática que el personal del CIAC sigue en la consulta incluye una detallada y profunda anamnesis, en la que se recogen datos de la historia obstétrica y reproductiva de los padres, historia familiar y genealogía genética, características demográficas, información sobre exposiciones durante el embarazo a medicamentos, otros productos químicos, agentes físicos, enfermedades maternas agudas y crónicas, exposiciones ocupacionales paternas y maternas, hábitos maternos y paternos (alimenticios, tabaco, alcohol, drogas), y sobre cualquier otro suceso acaecido durante la gestación. Posteriormente se realiza la exploración clínica del afectado, se le extrae muestra de sangre cuando se considere necesario (prácticamente en todos los casos sin cariotipo o con cariotipo previo de baja resolución) para realizar cariotipo de alta resolución (850 bandas) y/o citogenética molecular. Esta consulta, y aunque varía de unos casos a otros, calculamos que dura un promedio de 2 horas por paciente.

Posteriormente se estudia toda la información obtenida (junto con la historia clínica previa que aporta el paciente) en forma multidisciplinaria y junto con el resultado del cariotipo y, en muchos casos, de los análisis de citogenética molecular, se elabora un informe escrito. Este infor-

me, que incluye copia de todos los estudios citogenéticos realizados en nuestro centro, se entrega personalmente al paciente (en general a los padres) junto con una explicación detallada del mismo que incluye asesoramiento genético - con la explicación de la causa o potenciales causas- riesgos de repetición, y posibles medidas preventivas. El tiempo que puede durar esta consulta es también muy variable y depende de cada situación, pero como promedio podríamos considerar otras dos horas. Lo que cuenta es que los

padres no se queden con dudas y entiendan bien la información que se les está ofreciendo.

Por último, queremos destacar que no contamos con presupuesto alguno para afrontar el coste de la mayoría de los casos externos. Sólo contamos con la pequeña ayuda que la "**Fundación 1000 sobre defectos congénitos**" puede darnos. Pero viendo los resultados ¿Cómo podríamos dejar de atenderlos?

V. OTROS ASPECTOS

NOTICIAS

OBITUARIO



En la primavera de este año murió nuestro amigo y compañero Nicolás Jiménez Muñoz-Delgado. Nicolás era Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General de Segovia, y desde hacía poco más de un año era el Presidente de nuestra asociación ASEREMAC.

Sería por el mes de mayo o junio del año 1976 cuando conocí a Nicolás, y cuando el ECEMC apenas llevaba un par de meses funcionando. Al igual que venía haciendo desde hacía un tiempo, fui al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de Segovia a explicarles el proyecto del ECEMC, para que valoraran su incorporación a este programa multi-céntrico de investigación multidisciplinaria. Recuerdo que me llamó la atención que un Jefe de Servicio de aquellos años, no sólo me recibiera con interés por la propuesta, sino que cuando se la expliqué le entusiasmara tanto la posibilidad de participar en un programa de investigación que, según me dijo, echaba de menos desde que dejó la Fundación Jiménez Díaz. El Hospital de Segovia se incorporó al ECEMC en enero de 1977 aún sin la colaboración, en aquellos inicios, del Servicio de Pediatría. Desde entonces, la participación ha sido permanente y, lo que puede ser más llamativo para alguno, era Nicolás quien personalmente cubría las "fichas del ECEMC", primero solo y luego con la colaboración del Servicio de Pediatría, y lo ha hecho durante estos 27 años hasta el final de su vida. Incluso cuando ya estaba enfermo, aún seguía tratando de que se recogieran los datos y preocupándose de quién podría hacerlo...

En este tiempo, todos hemos sido testigos del interés y el entusiasmo de Nicolás por esta investigación conjunta y por aprender incluso los aspectos clínicos y las características de los niños malformados; esto le llevaba a estar presente siempre en todas las sesiones de la Reunión Anual. Solía decirme que era el ginecólogo que más dismorfología clínica sabía de todo el país. Y era cierto.

Creo, y así lo siento, que ha sido un privilegio conocer y trabajar con una persona como Nicolás. De él hemos re-

cibido cariño, lealtad, apoyo incondicional, disponibilidad... Nunca dijo que no a algo que se le pidiera. En todo momento estaba dispuesto para hacer lo que fuera, disfrutaba con ello y nos transmitía su alegría. Por todo esto y por su amistad, siempre notaremos su falta y sentiremos el vacío de su ausencia. Pero ahí queda su labor, ahí queda su trabajo y ahí queda él en nuestros corazones.

María Luisa Martínez-Frías

HOT SPOT (Investigaciones importantes)

Programación epigenética postnatal por el comportamiento materno

En el número del mes de agosto de la revista *Nature Neuroscience*, Weaver y cols. [2004; 7:847-854], publican un trabajo que considero de gran interés.

Estudios previos habían mostrado que las ratas podían tener dos comportamientos diferentes en cuanto al cuidado de las crías durante la primera semana de vida. Unas, las cuidaban, lamían, acicalaban, mientras que otras cepas no tenían ese comportamiento tan acusado. Las denominan como con alto-LG-ABN y con bajo-LG-ABN. En esos trabajos habían observado que las diferencias en el nivel del cuidado materno se asociaban con el desarrollo en los hijos de variaciones individuales en el comportamiento y la respuesta hipotalámico-pituitaria-adrenal (HPA) al estrés; los adultos descendientes de madres con alto-LG-ABN, eran menos temerosos y tenían una respuesta HPA al estrés más moderada que los de madres con bajo-LG-ABN. Estos resultados sugerían que las variaciones en el comportamiento materno actuarían como un mecanismo para la transmisión, no genómica, a través de las generaciones, de diferencias individuales en la reacción al estrés.

Weaver y cols., enfocan el estudio en el estado de metilación del exón 1₇ del gen promotor del receptor de glucocorticoides (GR), que está activado en el hipocampo de las crías de las madres con alto-LG-ABN. Para ello, anali-

zan la metilación de las citosinas individuales dentro del dinucleótido CpG del exón 1₇ del gen GR, y sus diferencias en relación con el cuidado materno. Los resultados mostraron diferencias significativas en la metilación en sitios específicos. Así, la citosina del sitio 5' del dinucleótido CpG está siempre metilada en las crías de las madres con bajo-LG-ABN, mientras que el sitio 3' del dinucleótido CpG permanece metilado independientemente de las diferencias en el cuidado materno. Esto muestra que esas diferencias de comportamiento se relacionan con la metilación de lugares específicos del exón 1₇ del gen GR. Para mostrar mejor este efecto y su relación con el comportamiento materno, antes de las 12 horas de vida intercambian las camadas de las madres con bajo-LG-ABN a las madres con alto-LG-ABN, y viceversa. Los resultados mostraron que la metilación del lugar 5' del dinucleótido CpG, de las crías de madres con bajo-LG-ABN adoptadas por madres de alto-LG-ABN, mostraban igual nivel de metilación que las hijas biológicas de las madres adoptivas, y viceversa. Igualmente no se observaron diferencias en la metilación del lugar 3' CpG. De esta forma, Weaver y cols. demuestran que el patrón de metilación del ADN puede establecerse también a través de la programación del comportamiento sin transmisión por vía germinal.

Para confirmar que esa metilación ocurre postnatalmente y durante el periodo en que las madres cuidan de las crías (primera semana de vida), hicieron el estudio en días anteriores al nacimiento y en días posteriores. Los resultados mostraron que en el día anterior al nacimiento, no existía metilación de los dos lugares, 5' y 3' del dinucleótido CpG del exón 1₇, promotor del gen GR, en los fetos de ambos tipos de madres. Al finalizar el primer día de vida, ambos lugares 5' y 3' están metilados en las crías de los dos grupos de madres. Sin embargo, a partir del primer día, en las crías de madres con bajo-LG-ABN la metilación del lugar 5' CpG se mantiene durante toda la semana en los mismos niveles. Por el contrario, en las crías de madres con alto-LG-ABN, al pasar el primer día, la metilación disminuye y no se mantiene. Esto confirma que la metilación de novo puede aparecer también postnatalmente, por lo que estos autores consideran que la primera semana de vida es un periodo crítico para la expresión temprana del GR en el hipocampo de las ratas.

También analizaron si esa hipermetilación estable en el ADN de las madres con bajo-LG-ABN, podría ser reversible en el hipocampo mediante tratamiento farmacológico. Los resultados mostraron que el tratamiento con TSA (inhibidor de tricostatin A) reducía la metilación del lugar 5' CpG en las madres con bajo-LG-ABN al nivel de las madres con alto-LG-ABN, mientras que no actuaba en estas últimas madres. El

mismo comportamiento tuvo la respuesta al estrés HPA en los descendientes adultos de madres con bajo-LG-ABN tras el tratamiento con TSA, mientras que el comportamiento no se modificó en las crías de madres con alto-LG-ABN.

Los autores del trabajo consideran que sus resultados ofrecen una explicación para el efecto que tiene la interacción madre-hijo durante la primera semana de vida, sobre la respuesta HPA al estrés de la descendencia. Por consiguiente, los efectos maternos sobre las respuestas defensivas, podrían dar lugar a la transmisión de respuestas adaptativas a través de las generaciones. En realidad, en los mamíferos, la selección natural podría haber formado descendientes para responder a variaciones sutiles de los comportamientos paternos como un pronóstico de las condiciones ambientales que ellos deben afrontar cuando sean independientes de los padres.

Estos autores piensan que los efectos sobre la estructura de la cromatina, como los que describen en este trabajo, actúan como un proceso intermedio que imprime experiencias dinámicas ambientales sobre el genoma fijo que dan lugar a alteraciones estables en el fenotipo.

Considero que estos estudios sobre las bases genéticas, ambientales y sus interacciones, que configuran el comportamiento, son de un gran interés. No sólo desde el punto de vista del conocimiento de los mecanismos genéticos, sino también desde las perspectivas de futuro que abren para mejorar la salud de la población. Biológicamente, el estrés transitorio se produce para poner en funcionamiento una respuesta adaptativa-defensiva. Sin embargo, la activación del sistema biológico del estrés en forma exagerada o crónica, puede afectar la función de una gran cantidad de órganos incluyendo el sistema nervioso central y el sistema inmune. Si a esto se añade que en el ser humano las patologías relacionadas con el estrés son cada vez más frecuentes (entre un 5-15% de los pacientes de países industrializados), y que la OMS ha estimado que en el año 2020, la depresión será la segunda causa de enfermedad, superada sólo por los problemas cardiovasculares, resulta clara la importancia, y la necesidad, de investigar las bases biológicas de los problemas relacionados con el estrés. Esto sin entrar a considerar el incremento que se está produciendo de los problemas de comportamiento durante la infancia. Por todo esto, creo que trabajos de investigación experimental, como el de Weaver y colaboradores, no deben pasar desapercibidos para los médicos y profesionales del área biomédica.

M.L. Martínez-Frías
Editora

FUNDACIÓN 1000 SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS

Aunque la Fundación 1000 sigue recibiendo aportaciones económicas de la población, y sigue incrementando el número de socios fijos con aportaciones anuales, éstos aún no llegan a 500.

Es tan poco lo que se pide y tan importante la labor que se desarrolla con esas aportaciones que, desde aquí, hace-

mos una petición a los lectores de este Boletín para que se hagan socios fijos de la Fundación. Con su contribución (que puede ser desde tan sólo 6 € al año, como se indica en la hoja adjunta de domiciliación), estarán ayudando a que se siga manteniendo la investigación cuyos resultados les hacemos llegar cada año, en un intento de que puedan ser utilizados en sus actividades profesionales, para propiciar que los niños nazcan sanos. Este es el lema y el objetivo de la Fundación 1000.

Si le parece que la investigación que está llevando a cabo el ECEMC y sus resultados, son de utilidad para usted y para la sociedad, con una pequeña aportación (que puede ser de sólo 6 €) puede participar en su mantenimiento.

**HÁGASE SOCIO DE LA FUNDACIÓN 1000
SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS**

ORDEN BANCARIA PARA COLABORAR CON LA FUNDACIÓN 1000 PARA LA INVESTIGACIÓN SOBRE DEFECTOS CONGENITOS

Sr. Director del Banco/Caja

Le ruego abone la cantidad que les indico en este impreso de domiciliación a la cuenta abajo especificada, y con cargo a mi cuenta número:

-----	-----	---	-----
Entidad	Sucursal	D.C.	Nº de Cuenta

INGRESAR en: FUNDACIÓN 1000,

En **cualquier oficina del SCH en la cuenta 1010-3 de la Sucursal 0001.**

Si desea hacerlo **desde su Banco o Caja, el número de la cuenta es: 0049-0001-59-281-001010 3.**

Cta. 0049-4685-04-2793012120 del SCH

c/ Hilarión Eslava, 26. 28015 - Madrid.

CAJA MADRID: 2038-1976-10-6000065961

c/ Hilarión Eslava, 47. 28015 - Madrid.

CANTIDAD A INGRESAR

Colaborador de la FUNDACIÓN 1000 (entre 6 y 100 euros):	Euros al año
Protector (entre 101 y 600 euros):	Euros al año
Patrocinador (más de 600 euros):	Euros al año
Amigo	Euros por una sola vez

Atentamente (Firma)

En caso de abonos anuales, indicar el mes en que debe efectuarse el cobro:

Nombre y apellidos o razón social:

N.I.F./C.I.F.:

Dirección:

Población: Provincia:

Código postal:

Tel.: (.....) FAX.: (.....)

**Enviar esta orden bancaria a: Dra. M^a Luisa Martínez-Frías, Facultad de Medicina, Universidad Complutense,
28040 - Madrid**

VI. PUBLICACIONES DEL ECEMC

PUBLICACIONES DEL ECEMC 2001 - 2004

Las publicaciones han sido agrupadas en apartados temáticos y, dentro de cada apartado, han sido ordenadas por año de publicación y orden alfabético de los primeros autores, separando las publicaciones en español y las publicaciones en inglés. Las publicaciones de años anteriores se pueden consultar en los Boletines publicados en 2000 y 2001.

I. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICOS:

En español

- Delgado Rubio, A (2001): Recién nacido de madre diabética. "Un gigante con pies de barro". Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol IV,6:27-30.
- González de Dios J, Martínez-Frías ML, Arroyo Carrera I, Fondevilla Saucí J, Sanchis Calvo A, Hernández Ramón F, Martínez Guardia N, García González MM (2002): Importancia diagnóstica de los signos de hipocinesia fetal en la atrofia muscular espinal de presentación neonatal. An Esp Pediatr 56:233-240.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2002): Defecto de la Zona de Desarrollo primaria del esqueleto axial (Síndrome de Jarcho-Levin, "Fenotipo Jarcho-Levin"). Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:2-8.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez L, Rodríguez-Pinilla E, Blanco M, Foguet A, Goñi C, Sanchis A, Ayala A, Cuevas L, López F (2002): Síndromes muy poco frecuentes. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:27-31.
- Martínez-Frías ML (2003): Anomalía de Möebius y el concepto de secuencia malformativa: Importancia del conocimiento y uso adecuado de la terminología. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,2:4-10.
- Martínez-Frías ML, Mendioroz J, López-Grondona F, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Aparicio P, Blanco M, Centeno F, Cuevas L, Foguet A, López JA, Plaja P, Pantoja A, Rodríguez L, Rodríguez A, Valdivia L, Vázquez MS (2003): Síndromes muy poco frecuentes. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,2:30-33.
- Martínez-Frías ML (2003): Definición de la terminología molecular que es necesaria para la dismorfología y la genética clínica. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,2:2-3.
- Canduela Martínez V, Mongil Ruiz I, de Diego García EM, Fernández Jiménez I (2004): ¿Cuál es su diagnóstico?: Recién nacida con masa quística interlabial. An Pediatr (Barc) 61(3):273-274.

En Inglés

- Martínez-Frías ML (2001): Editorial Comment: Approaches to the analysis of infants with multiple congenital anomalies. Am J Med Genet 101:33-35.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Frías JL (2001): The VACTERL association: Lessons from the Sonic hedgehog pathway. (Letter to the Editor). Clin Genet 60:397-398.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2002): Reply to the research letter by Bohring- "OEIS Complex, VATER, and the ongoing difficulties in terminology and delineation". (Letter to the Editor). Am J Med Genet 107:77.
- Arroyo Carrera I, Pitarch V, García MJ, Barrio AR, Martínez-Frías ML (2003): Unusual congenital abdominal wall defect and review. Am J Med Genet 119A:211-213.
- Galán-Gómez E, Carbonell-Pérez JM, Cardesa-García JJ, Val-Sánchez de León JM, Campo-Sampedro FM, Martínez-Frías ML, Frías JL (2004): A diagnostic conundrum: Two siblings with features overlapping the Kabuki and Malpuech Syndromes. A new MCA Syndrome? Am J Med Genet 125A:306-309.
- Martínez-Frías ML (2004): Editorial Comment: Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: One expression of the primary developmental field. Am J Med Genet 128A:127-131.

II. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

En español

- Sanchis Calvo A, Martínez-Frías ML (2001): Estudio clínico-epidemiológico de los defectos del tubo neural clasificados por los cinco puntos de cierre del mismo. An Esp Pediatr 54:165-173.
- Bermejo E, Martínez-Frías ML (2002): Defectos congénitos oculares: Algunos aspectos clínicos y epidemiológicos. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:43-48.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez L, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E (2002): Aspectos clínico-epidemiológicos. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,1:14-26.
- Sanchis Calvo A, Martínez-Frías ML (2002): Comparación de las características epidemiológicas de los defectos del tubo neural clasificados según el fallo de los distintos puntos de cierre. An Esp Pediatr 57:457-465.
- Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2003): Aspectos clínicos-epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,2:15-29.

Martínez-Frías ML, Aparicio P, Arroyo I, Ayala A, Blanco M, Castro S, Cucalón F, Egüés J, Félix V, Galiano J, García A, Gómez-Ullate J, González de Dios J, Jiménez N, Juliani J, Lara A, Nieto C, Paisán L, Rosa A, Vázquez MS (2003): Aspectos clínicos y epidemiológicos de los síndromes de Apert y Crouzon en España. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,2:44-50.

En Inglés

- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2001): Exstrophy of the cloaca and exstrophy of the bladder: Two different expressions of a primary developmental field defect. *Am J Med Genet* 99:261-269.
- Stoll C, Rosano A, Botto LD, Erickson D, Khoury MJ, Olney RS, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, Goujard J, **Bermejo E**, Merlob P, Mutchinick O, Ritvanen A, Zampino G, Mastroiacovo P (2001): On the symmetry of limb deficiencies among children with multiple congenital anomalies. *Ann Génét* 44:19-24.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2003): Incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Ontario, Canada. (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 116A:101.
- Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L (2004): Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 70,2:75-81.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez L, López-Grondona F, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2004): Frequency of neural tube defects and Down syndrome in the same sibship: Analysis of the Spanish Ongoing case-control study. (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 126A:430-431.
- Kroes HY, Olney RS, Rosano A, Liu Y, Castilla EE, Cocchi G, De Vigan C, **Martínez-Frías ML**, Mastroiacovo P, Merlob P, Mutchinick O, Ritvanen A, Stoll C, van Essen AJ, Cobben JM, Cornel MC. (2004): Renal defects and limb deficiencies in 197 infants: Is it possible to define the "Acrorenal syndrom"? *Am J Med Genet* 129A:149-155.

III. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

En español

- Bermejo E, Martínez-Frías ML (2001): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 21 años (periodo 1980-2000). *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,6:47-119.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Sanchis A (2002): Porcentaje de la recurrencia de los defectos del tubo neural (DTN) y sus frecuencias en España: Evolución temporal de las mismas y sus posibles causas. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,1:36-42.
- Rodríguez Pinilla E, Bermejo E, Cuevas L, Mejías C, Martínez-Frías ML (2002): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España durante el periodo 1980-2001. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,1:56-95.
- Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML (2003): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 23 años (periodo 1980-2002). *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,2:60-100.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2003): Evolución temporal y por comunidades autónomas del consumo de diferentes cantidades de alcohol durante el embarazo. *Med Clin* 120(14):535-541.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L y Grupo Periférico del ECEMC (2003): Evolución de ciertas características demográficas de las madres de niños sin defectos congénitos a lo largo de los últimos 26 años y por Comunidades Autónomas. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,2:36-43.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Scala I, Andria G, Botto L y el Grupo de Trabajo del ECEMC (2004): Frecuencia de la mutación 677C-T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en una muestra de 652 recién nacidos de toda España. *Med Clin* 122 (10):361-364.

En inglés

Wilcken B, Bamforth F, Li Z, Zhu H, Ritvanen S, Redlund M, Stoll C, Alembik Y, Dott B, Czeizel AE, Gelman-Kohan Z, Scarano G, Bianca S, Ettore G, Tenconi R, Bellato S, Scala I, Mutchinick OM, López MA, De Walle H, Hofstra R, Joutchenko L, Kavteladze L, **Bermejo E**, **Martínez-Frías ML**, Gallagher M, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, Andria G, Botto LD (2003): Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): Findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet* 40:619-625.

IV. PUBLICACIONES SOBRE CITOGENÉTICA-GENÉTICA MOLECULAR:

En español

- Rodríguez Martínez L, Jiménez-Muñoz Delgado N, Nieto C, Martínez Carrascal A, López Grondona F, Martínez-Frías ML (2001): Duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8. *An Esp Pediatr* 55:458-462.
- Sáez Hurtado J, Galán Gómez E, Carbonell Pérez JM, Villa Milla A, Rodríguez Martínez L, Agulla Rodiño E, Cardesa García JJ (2001): Trisomía 18q parcial derivada de translocación recíproca 4;18 materna. *An Esp Pediatr* 55:61-66.
- Rodríguez L, López F, Mansilla E, Martínez-Frías ML (2002): Resultados del laboratorio de citogenética del ECEMC del año 2001. Nuevas técnicas de FISH y su implicación clínica. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,1:9-13.
- Rodríguez L, López F, Mansilla E, Martínez-Frías ML (2002): Trisomía 22: Hallazgos ecográficos precoces (Carta al Director). *Prog Diag Prenat* 14:17-20.
- López F, Rodríguez L, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Arteaga RM, Gómez-Ullate J, Martínez-Frías ML (2003): Monosomía 1p36: Un síndrome clínicamente reconocible. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,2:11-14.
- Carbonell Pérez JM, Galán Gómez E, Sáez Hurtado J, Rodríguez Martínez L, Cardesa García JJ, Martínez-Frías ML (2004): Duplicación parcial de novo del segmento distal del brazo largo del cromosoma 5 (q31-qter). *An Pediatr* 60(1):80-84.

En inglés

- Martínez-Frías ML, Rodríguez L, Bermejo E, López F, Rodríguez-Pinilla E (2001): It is necessary to perform high-resolution band chromosomes in any child with malformations, before making a diagnosis or establishing a possible relationship with any risk factor. (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 101:80.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez L, López F, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2002): Nowadays it is preceptive to perform chromosomal studies with high resolution G-bands and FISH techniques when necessary. (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 108:254.
- Rodríguez L, Cuadrado Pérez I, Herrera Montes J, Lorente Jarreño ML, López Grondona F, Martínez-Frías ML (2002): Terminal deletion of the chromosome 7(q36-qter) in an infant with sacral agenesis and anterior myelomeningocele. *Am J Med Genet* 110:73-77.
- Rodríguez L, López F, Paisán L, Portugués De La Red M del M, Ruiz AM, Blanco M, Antelo Cortizas J, Martínez-Frías ML (2002): Pure partial trisomy 7q: Two new patients and review. *Am J Med Genet* 113:218-224.
- Rodríguez L, Martínez Guardia N, Herens C, Jamar M, Verloes A, López F, Santos Muñoz J, Martínez-Frías ML (2003): Subtle trisomy 12q24.3 and subtle monosomy 22q13.3: Three new cases and review. *Am J Med Genet* 122A:119-124.

V. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS RELACIONADOS CON TERATÓGENOS

En español

- García Alonso F, Rodríguez-Pinilla E (2001): Exposición a antiinflamatorios no esteroideos y alteraciones de la fertilidad femenina. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,6:35-38.
- Martínez-Frías ML (2001): Introducción. En: *Fármacos y Embarazo* (pp. 1-3). Ed. Asociación Española de Derecho Farmacéutico (ASEDEF). Madrid.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E (2001): Fármacos durante la gestación. En: *Fármacos y Embarazo* (pp. 23-40). Ed. Asociación Española de Derecho Farmacéutico (ASEDEF). Madrid.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E (2001): Información que se debería transmitir a la mujer en edad reproductiva que va a ser tratada con medicamentos. En: *Fármacos y Embarazo* (pp. 69-71). Ed. Asociación Española de Derecho Farmacéutico (ASEDEF). Madrid.
- Mejías Pavón C, Dequino GV, Fernández P, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2001): SITTE (Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español) y SITE (Servicio de Información Telefónica para la Embarazada). Resumen de las llamadas recibidas durante el año 2000. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,6:121-126.
- Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2001): Principios básicos de teratología: Identificación de teratógenos en el ser humano. En: *Fármacos y Embarazo* (pp. 5-14). Ed. Asociación Española de Derecho Farmacéutico (ASEDEF). Madrid.

- Mejías Pavón C, Rodríguez-Pinilla E, Fernández Martín P, Dequino GV, Rato Barrio B, Martínez-Frías ML (2002): Resultados de las llamadas recibidas por el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) y por el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE) durante el año 2001. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,1:98-103.
- Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, Dequino GV, Fernández Martín P, Martínez-Frías ML (2002): Utilización de Corticosteroides por vía tópica durante la gestación. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,1:49-54.
- Mejías C, Rodríguez-Pinilla E, Dequino G del V, Fernández P, Rato B, Martínez-Frías ML (2003): Resultados de las llamadas recibidas por el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) y por el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE) durante el año 2002. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,2:102-111.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E (2003): Diagnóstico prenatal temprano del síndrome de regresión caudal con la diabetes mellitus (Carta al Director). *Prog Obstet Ginecol* 46,9:421-422.
- Rodríguez-Pinilla E (2003): Utilización de medicamentos durante el tercer trimestre de la gestación. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,2:51-58.

En inglés

- Martínez-Frías ML (2001): Heterotaxia as an outcome of maternal diabetes: An epidemiological study. *Am J Med Genet* 99:142-146.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E (2001): Epidemiologic analysis of prenatal exposure to cough medicines containing dextromethorphan: No evidence of human teratogenicity. *Teratology* 63:38-41.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L (2002): Epidemiological evidence that Maternal Diabetes does not appear to increase the risk for Down Syndrome. *Am J Med Genet* 112:335-337.
- Wang R, **Martínez-Frías ML**, Graham JM (2002): Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: A case-based and case-control approach. *J Pediatrics* 141:611-617.
- Frías JP, Martínez-Frías ML, Frías PA, Frías JL (2003): Obesity increases the risk of congenital heart defects in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 46:A 66 (184).
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L (2003): Response to Dr. Narchi's comments on "Epidemiological evidence that maternal diabetes does not appear to increase the risk for Down syndrome". (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 121A:191-192.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2004): Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: A case-control study. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 70:194-200.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L (2001): Periconceptional exposure to contraceptive pills and risk for Down syndrome. *Journal of Perinatology* 21:288-292.

Martínez-Frías ML, García Mazario MJ, Feito Caldas C, Conejero Gallego MP, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2001): High maternal fever during gestation and severe congenital limb disruptions. *Am J Med Genet* 98:201-203.

VI. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS GENERALES

Prieto L, Prieto D (2002): Conceptos básicos sobre metodología bioestadística: Aclaración sobre los términos proporciones, frecuencias relativas, porcentajes y riesgos relativos. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* V,1:34-35.

VII. PUBLICACIONES SOBRE PREVENCIÓN

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Dequino G (2002): Prevención primaria de defectos del tubo neural: ¿Ácido fólico o ácido levofolínico?. *Med Clin* 118:358-359.

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E (2003): Análisis de la situación en España sobre el consumo de ácido fólico/folinato cálcico para la prevención de defectos congénitos. *Med Clin* 121(20):772-775.

Martínez-Frías ML. La prevención prenatal de la dependencia. En: *Respuestas a la dependencia. La situación en España. Propuestas de protección social y prevención*. Dirigido por D. Casado Pérez. Ed. CCS. 2004. Cap. 8, pags. 229-245.

**VII.
EQUIPO DE COLABORADORES
DEL GRUPO PERIFÉRICO DEL ECEMC
EN 2004**

EQUIPO DE COLABORADORES DEL ECEMC EN 2004*

* En esta lista se incluyen los colaboradores que figuran en la última Hoja de Actualización de Datos enviada al ECEMC por los responsables de la colaboración en cada hospital participante. Los responsables de cada hospital aparecen subrayados en la lista.

ANDALUCÍA

Aceituno Velasco, L.	Huércal-Overa
Amselem Moryuself, E.	Cabra
Ananías Sotelo, E.A.	Antequera
Barcia Ruiz, J.M.	Cabra
Barqueros Ramírez, A.	Huércal-Overa
Broncano Lupiáñez, S.	Motril
Camino León, R.	Cabra
Cañizares Molle, J.C.	Puerto Real
Cañuelo Ruiz	Antequera
Casanova Bellido, M.	Puerto Real
Casanova Román, M.	La Línea
Colli Lista, G.	La Línea
<u>Cózar Olmo, J.A.</u>	<u>Huércal-Overa</u>
Cruz Moreno, J. de la	Jaén
Cruz Morgado, D. de la	Cabra
Cuenca Burgos, M.	Huércal-Overa
Díaz Torres, M.J.	Huércal-Overa
<u>Estebán Marfil, V.</u>	<u>Jaén</u>
<u>Fernández Gómez, E.</u>	<u>Antequera</u>
Fernández Segura, E.	Motril
<u>Gomar Morillo, J.L.</u>	<u>La Línea</u>
Gómez Vida, J.M.	Motril
Jover Oliver, J.M.	La Línea
<u>Lara Palma, A.</u>	<u>Ubeda</u>
Martín García, J.A.	Motril
Mascort Vaca, G.	Cabra
Millán Miralles, L.	Jaén
Miranda Valdivieso, M.	Antequera
Morcillo García, L.	Ubeda
Pozo Guisado, N. del	Puerto Real
Quesada Hurtado, J.	Huércal-Overa
Ramos García	Antequera
Ríos Hurtado, J.M.	La Línea
<u>Rodríguez Leal, A.</u>	<u>Motril</u>
Rodríguez Zaráuz, R.	Huércal-Overa

Sánchez García, F.	Huércal-Overa
<u>Tapia Barrios, J.M. de</u>	<u>Puerto Real</u>
Torres Torres, A.	Ubeda
Trillo Belizón, C.	Motril
<u>Valdivia Bautista, L.</u>	<u>Cabra</u>
Valenzuela Soria, A.	Motril
Vázquez Navarrete, S.	La Línea

ARAGÓN

Azanza Montull, C.	Huesca
Bernues Pérez, A.	Huesca
Bustillo Alonso, M.	Barbastro
<u>Calvo Aguilar, M.J.</u>	<u>Barbastro</u>
Carrasco Almazor, J.	Barbastro
Erdozaín Rodríguez, G.	Barbastro
Ferrer Lozano, M.	Huesca
Labay Matías, M.	Teruel
Lacasa Arregui, A.	Huesca
Martín Calama, J.	Teruel
Miguel, C. de	Teruel
<u>Muñoz Albillos, M.S.</u>	<u>Teruel</u>
<u>Oliván del Cacho, M.J.</u>	<u>Huesca</u>
Sierra Sirvent, J.	Barbastro
Valero Adán, M.T.	Teruel
Valle, F.	Teruel

PRINCIPADO DE ASTURIAS

Aldecoa Alvarez, B.	Coaña
Alvarez Pérez, R.	Coaña
Alonso de la Campa, J.M.	Avilés
Alonso Montero, A.	Riaño
Argüelles Fernández, J.	Cangas del Narcea
Cambor Alonso, L.A.	Cangas del Narcea
Claros González, I.	Cangas del Narcea
Díaz Solís, J.C.	Coaña
Díez Huerga, M.J.	Coaña
Domínguez Iglesias, F.	Riaño

Espinosa Pérez, M.J.
 Fernández González, P.
 García-Sáez
 García Álvarez, E.
 García Amorín, Z.
 García-N. Fernández, M.
 Gasch López, M.J.
 González Martínez, C.
 Haro de los Monteros, N.
 Hernando Mayor, J.C.
 Junco Petrement, M.P.
 Lastra Areces, B.
 López Vázquez, A.
 Loza Cortina, C.
 Maroto Páez, R.
 Martín García, M.A.
 Martínez Vales, M.T.
 Mastache de la Peña, C.
 Méndez Álvarez, J.R.
 Menéndez Fernández, C.L.
 Monreal Pérez, A.
 Pérez Cuesta, J.M.
 Pérez Iglesias, R.
 Pinto Blázquez, J.
 Poveda Jareño, J.
 Quiles Masip, A.
 Ramos Pérez, A.
 Riaño Galán, I.
 Rodríguez Pando, M.C.
 Sáenz de Santamaría, I.
 Sánchez Martínez, P.
 Suárez Menéndez, M.E.
 Suárez Tomás, J.I.
 Vázquez Fernández, J.A.
 Velasco Alonso, J.

ISLAS BALEARES

Calvo Pérez, A.
 Gómez Sabrido, F.
 Jiménez Ignacio, F.
 Marco Lliteras, T.

CANARIAS

López Mendoza, S.
 Luis Escudero, J.F. de
 Sierra, N.
 Trujillo Armas, R.

CANTABRIA

Arce García, J.L.

Riaño
 Cangas del Narcea
 Avilés
 Coaña
 Riaño
 Riaño
 Coaña
 Cangas del Narcea
 Avilés
 Avilés
 Riaño
 Cangas del Narcea
 Coaña
 Coaña
 Coaña
 Avilés
 Avilés
 Coaña
 Riaño
 Avilés
 Avilés
 Avilés
 Avilés
 Coaña
 Riaño
 Coaña
 Cangas del Narcea
 Riaño
 Cangas del Narcea
 Cangas del Narcea
 Avilés
 Avilés
 Avilés
 Avilés

Manacor
 Mahón
 Manacor
 Manacor

Tenerife
 Tenerife
 Tenerife
 Tenerife

Santander

Cagigas Daza, P.
 Canduela Martínez, V.
 Docio Nieto, S.
 Gómez Ullate Vergara, J.
 Juliani Morencos, J.
 Mongil Ruiz, I.
 Serna, E. de la

CASTILLA-LA MANCHA

Álvarez Estrada, P.
 Anaya, F.
 Balmaseda Serrano, E.
 Baquero Cano, M.
 Carazo Marín, A.
 Carrascosa Romero, C.
 Condado Sánchez-Rojas, I.
 Cruz Avilés, E.
 Cuartero del Pozo, I.
 Estévez Molinero, F.
 Félix Rodríguez, V.
 Galiana Fernández, E.
 García-Pardo Recio, J.G.
 García García, A.
 García Martínez, M.J.
 García Mazario, M.J.
 Gil Pons, E.
 Giralte Muiñas, P.
 Herrera López, M.
 Huertas Camacho, H.
 Jiménez Bustos, J.M.
 Jiménez Martínez, J.
 López Gómez, J.M.
 Márquez de la Plata, M.A.
 Martín-Sacristán Martín, B.
 Martínez Gutiérrez, A.
 Medina Monzón, C.
 Moraleda Bocanegra, J.M.
 Pantoja Bajo, A.
 Pareja Grande, J.
 Prudencio Seseña, M.C.
 Ramírez Piedrabuena, V.
 Reales Figueroa, P.
 Rodríguez Fuertes, F.
 Rosa García, A.
 Sánchez Estévez, C.
 Sánchez-R. Sánchez, D.
 Sarrión Cano, M.
 Suay Aguilar, M.
 Tebar Gil, R.
 Tornero, P.

Laredo
 Laredo
 Laredo
 Santander
 Santander
 Laredo
 Santander

Guadalajara
 Ciudad Real
 Albacete
 Albacete
 Valdepeñas
 Albacete
 Ciudad Real
 Puertollano
 Albacete
 Toledo
 Toledo
 Ciudad Real
 Valdepeñas
 Valdepeñas
 Guadalajara
 Guadalajara
 Manzanares
 Ciudad Real
 Toledo
 Albacete
 Albacete
 Ciudad Real
 Toledo
 Puertollano
 Toledo
 Manzanares
 Valdepeñas
 Valdepeñas
 Ciudad Real
 Puertollano
 Toledo
 Cuenca
 Cuenca
 Albacete
 Ciudad Real

Ureta Huertos, A.
Vázquez García, M.S.

CASTILLA Y LEÓN

Aparicio Lozano, P.
 Aragón García, M.P.
Arroyo Bravo, A.
Burón Martínez, E.
 Carrascal Tejado, A.
 Castaño Almendral, J.L.
 Castaño García, M.T.
Centeno Malfaz, F.
 Cuadrado Bello, P.
 Fernández Calvo, J.L.
 Fernández de las Heras, F.
 García-Faría del Corral, C.
 Martínez Robles, J.V.
 Marugán Isabel, V.M.
Mousallem Dimian, A.G.
Nieto Conde, C.
 Pardo Romero, M.
 Quesada Segura, G.
 Romero Escós, D.
 Villar Villanueva, A.

Toledo
Albacete

Burgos
 Valladolid
Zamora
Valladolid
 Zamora
 Zamora
 Zamora
Valladolid
 Segovia
 Valladolid
 Valladolid
 Burgos
 Valladolid
 Zamora
Medina del Campo
Segovia
 Valladolid
 Valladolid
 Segovia
 Medina del Campo

Mercé Gratacós, J.
 Muñoz Puigdemasa, M.
 Pasarisas Sala, M.
 Plaja Román, P.
Puig Segarra, I.
 Rodríguez Miguelez, M.V.
Rosal Roig, J.
 Rosell Nebreda, O.
 Rosell Polo, R.
 Sabriá Rius, J.
 Sacristán Vázquez, E.
 Sánchez-N. Fernández, D.
 Sánchez Fernández, M.
 Sau Giralt, I.
 Schneider, S.
 Segarra García, E.
Serrano Aguiar, A.
 Sorní Hubrecht, A.
 Teixidor Feliu, R.
 Torres Simón, J.M.
 Trujillo Fagundo, A.
Vázquez Ruiz, M.
 Vega Romero, M.
 Vila Camps, E.
 Villalobos Arévalo, M.P.

Tortosa
 Lleida
 Sta. C. de Gramanet
 Palamós
Girona
 Mora d'Ebre
Tortosa
 La Seu d'Urgell
 Lleida
 Girona
 Olot
 La Seu d'Urgell
 Girona
 Olot
 Figueres
 Olot
Mora d'Ebre
 Tortosa
 Olot
 Palamós
 Girona
Palamós
 Lleida
 Girona
 Figueres

CATALUÑA

Adroher i Tarres, P.
 Agulló Martí, J.
Barranco Peña, F.
 Bernadó, L.
 Cabedo Albiol, J.L.
 Carrera i Agustí, M.
Caubet Busquet, I.
 Durán i Argemí, J.
 Fernández Mionís, S.
 Florensa Royo, A.
Foguet Vidal, A.
 Fulquet Munné, J.
García González, M.M.
 García Pellegri, P.
 Gomá Brufau, A.R.
 Hostalot Abás, A.
 Irazzo Balta, R.
 Legaz, G.
 López Bonet, E.
 Maciá Martí, J.
Martí Solé, J.J.
Marco Pérez, J.J.
Martínez Santana, S.
 Martínez Ubieto, P.
 Mayol Canals, L.

Girona
 Palamós
La Seu d'Urgell
 Girona
 Mora d'Ebre
 La Seu d'Urgell
Vielha
 La Seu d'Urgell
 Olot
 Girona
Olot
 Olot
Figueres
 Mora d'Ebre
 Lleida
 Tortosa
 Mora d'Ebre
 Vielha
 Girona
 Girona
Sta. C. de Gramanet
Lleida
Girona
 Lleida
 Figueres

EXTREMADURA

Arroyo Carrera, I.
 Barrio Sacristán, A.R.
 Calderón, J.L.
Cardesa García, J.J.
 Carretero Díaz, V.
 Casas Gómez, J.
 Cimadevilla Sánchez, C.E.
Contreras Suay, J.
 Galán Gómez, E.
 García García, M.J.
 García Jiménez, J.L.
 García Morán, A.M.
 García Raimundo, M.
Gómez Martín, H.
 Hernández Rastrollo, R.
 López Cuesta, M.J.
 Lozano Rodríguez, J.A.
 Martín-Tamayo B., M.C.
 Martínez Garrido, J.P.
 Martínez Tallo, M.E.
 Pérez Vela, M.
 Rivero Rubio, V.
 Rodríguez Martín, A.
Rota Zapata, L.

Cáceres
 Cáceres
 Coria
Badajoz
 Cáceres
 Navalmoral de la Mata
 Cáceres
Coria
 Badajoz
 Cáceres
 Navalmoral de la Mata
 Coria
 Badajoz
Llerena
 Badajoz
 Cáceres
 Coria
 Badajoz
 Llerena
 Badajoz
 Badajoz
 Coria
 Navalmoral de la Mata
Navalmoral de la Mata

Sánchez Cordero, M.C.

Badajoz

Viver Gómez, S.

Madrid

GALICIA

Abadi Abadi, A.
 Antelo Cortizas, J.
Blanco García, M.
 Cabaleiro Mojón, E.
Castro Aguiar, S.
 Dafonte Liñeira, M.J.
 Fernández Prieto, R.
Martínez Fernández, M.A.
 Muñiz Lorenzo, I.
 Ocampo Cardalda, S.
 Pato Gundin, J.
 Rodicio García, M.
 Rodríguez Sáez, M.J.
 Serantes Souto, R.
Silveira Cancela, M.

Burela
 Vigo
Vigo
 El Ferrol
El Ferrol
 Burela
 El Ferrol
Vilagarcía de Arousa
 Vilagarcía de Arousa
 Vigo
 El Ferrol
 Burela
 Burela
 Vilagarcía de Arousa
Burela

LA RIOJA

Castiella Herrero, J.
 Cristobal Navas, C.
Garijo Ayesterán, M.C.

Calahorra
 Calahorra
Calahorra

COMUNIDAD DE MADRID

Alonso Gómez, M.
 Arregui Sierra, A.
Colombo Marro, A.
Conde Oviedo, J.F.
Gallego Fernández, S.
 Gámez Alderete, F.
García San Miguel, M.
 García-Sicilia López, A.
 Gómez Trimiño, M.L.
 Iglesias Bouzas, M.I.
 Laverzolo Ivars, J.L.
López Gómez, M.L.
Martín Sanz, F.
Martínez Guardia, M.N.
 Montero Reguera, R.
 Montesinos, M.
 Otero Fraguas, M.
 Río Ganuza, A. del
 Robles Cascallar, P.
 Sánchez de León, L.
 Santos, T.
 Santos Muñoz, M.J.
 Saucedo López, F.
 Simó Segovia, S.
 Suárez, A.
 Vela, M.

Madrid
 Leganés
Madrid
Madrid
El Escorial
 Leganés
Boadilla del Monte
 Madrid
 Madrid
 Madrid
 Madrid
Madrid
Madrid
Leganés
 Madrid
 Madrid
 Madrid
 El Escorial
 Boadilla del Monte
 Madrid
 Leganés
 Madrid
 Madrid
 Madrid
 Madrid

REGIÓN DE MURCIA

Bastida Sánchez, E.
 Borrajo Guadarrama, E.
 Brea Lamas, A.
Contessotto Spadetto, C.
 Díez Lorenzo, P.
 Escudero, F.
 Galindo Anaya, M.
 García de León González, R.
 Garnica Martínez, B.
 Gómez Ortigosa, M.A.
 Gutiérrez Sánchez, J.D.
 Hernández Martínez, M.
Hernández Ramón, F.
 Lillo Jiménez, T.
López Soler, J.A.
Martín Caballero, J.M.
 Martín Fernández-M, D.
 Martínez Romero, M.
 Martínez Rubio, M.C.
 Mercader Rodríguez, B.
 Pastor Vivero, D.
Peñas Valiente, A.
 Rodríguez García, J.
 Romero Caballero, M.D.
Rubio Pérez, M.J.
 Sánchez López, M.P.
 Téllez Martínez, C.

Murcia
 Murcia
 Murcia
Santiago de la Ribera
 Santiago de la Ribera
 Murcia
 Murcia
 Yecla
 Murcia
 Yecla
 Santiago de la Ribera
 Yecla
Murcia
 Santiago de la Ribera
Lorca
Murcia
 Murcia
 Murcia
 Murcia
 Yecla
 Murcia
Yecla
 Murcia
 Lorca
Murcia
 Murcia
 Murcia

COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA

Egüés Jimeno, J.
 Ezcurdia Gurpegui, M.
 Larrañaga, C.
 Martínez Cirauqui, D.
 Martínez Olorón, P.
 Mendivil Dacal, C.

Pamplona
 Pamplona
 Pamplona
 Pamplona
 Pamplona
 Pamplona

PAÍS VASCO

Albisu Andrade, Y.
 Alvarez Leal, C.
 Arena Anxotegui, J.
 Arranz Arana, L.
 Arrate Zugazabeitia, J.
 Blarduni Cardón, E.
 Calvo Monge, C.
 Collado Espiga, V.
 Delgado Rubio, A.
 Echániz Urcelay, I.
 Echeverría Lecuona, J.

San Sebastián
 Zumárraga
 San Sebastián
 Zumárraga
 Basurto
 Zumárraga
 Zumárraga
 San Sebastián
 Basurto
 Basurto
 San Sebastián

Lertxundi Etxebarria, M.M.
 Moreno Arnedillo, E.
Paisán Grisolia, L.
 Palacios López, M.
Pérez Fernández, J.L.
 Pérez Sáez, A.
 Rey Otero, A.
 Ruiz Benito, A.M.
 Saitúa Iturriaga, G.
 Usatorre Aranzabal, M.
 Zuazo Zamalloa, E.

Zumárraga
 Zumárraga
San Sebastián
 Zumárraga
Basurto
 Zumárraga
 San Sebastián
 San Sebastián
 Basurto
 Zumárraga
 Zumárraga

Galiano, J.
 García Avilés, M.B.
 García Martínez, V.
García Vicent, C.
González de Dios, J.
 Hernández Marco, R.
Jovaní Casano, C.
Martínez Carrascal, A.
 Micó Micó, A.
 Moya Benavent, M.
 Ortega López, P.
 Pantoja Martínez, J.
 Paricio Talayero, J.M.
 Pérez Manjardín, E.
 Pons Fernández, N.
 Presencia Rubio, G.
 Reig Purón, M.
 Rocamora, V.
 Rodríguez, B.
 Rodríguez García, M.J.
 Rometsch, S.
 Roselló, P.
 Sánchez Palomares, M.
Sanchis Calvo, A.
 Santapáu Votá, J.
 Santos Serrano, L.
 Simó Yordá, R.
 Tato Eguren, E.
 Terol Piqueras, J.
 Vicente Rodríguez, N.

Alicante
 Alicante
 Valencia
Valencia
Alicante
 Valencia
Vila-Real
Requena
 Ontinyent
 Alicante
 Vila-Real
 Vial-Real
 Denia
 Valencia
 Valencia
 Xátiva
 Xátiva
 Alicante
 Valencia
 Requena
 Requena
 Valencia
 Denia
Valencia
 Ontinyent
 Denia
 Valencia
 Valencia
 Ontinyent
 Xátiva

COMUNIDAD VALENCIANA

Alvarez Angel, V.
Andrés Celma, M.
 Ardid Encinar, M.
 Belda Galiana, I.
 Benlloch Munchanal, M.J.
Beseler Soto, B.
 Bonet Arzo, J.
 Brines Solanes, J.
 Calvo Rigual, F.
 Cambra Sirera, J.
 Castillo Villaescusa, C. del
Clement Alberola, S.
Clement Alberola, S.
 Colomer Pellicer, J.
 Escario Ponsoda, V.
 Ferrer González, P.
 Ferrer Ripollés, V.
 Fons Moreno, J.

Valencia
Valencia
 Vila-Real
 Ontinyent
 Denia
Denia
 Vila-Real
 Valencia
 Xátiva
 Xátiva
 Valencia
Xátiva
Ontinyent
 Vila-Real
 Alicante
 Requena
 Ontinyent
 Valencia

VIII. CENTROS HOSPITALARIOS PARTICIPANTES EN EL ECEMC

CENTROS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2004)

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 (2003)

ANDALUCÍA

36. Servicio de Pediatría del Hospital General Básico de Antequera. ANTEQUERA (Málaga). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.
62. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital S.A.S. de La Línea de la Concepción. LA LINEA DE LA CONCEPCION (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.L. Gomar Morillo. Jefe de Sección de Anatomía Patológica: Dra. S. Vázquez Navarrete.
68. Servicio de Pediatría del Hospital "Infanta Margarita". CABRA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Barcia Ruiz.
79. Servicio de Pediatría del Hospital General Básico. MOTRIL (Granada). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Leal.
94. Servicio de Pediatría del Hospital de Puerto Real. PUERTO REAL (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. M. Casanova Bellido.
109. Servicio de Pediatría del Hospital "San Juan de la Cruz". UBEDA (Jaén). Jefe de Servicio: Dra. A. Lara Palma.
137. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital La Inmaculada. HUERCAL-OVERA (Almería). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Sánchez García. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. L. Aceituno Velasco.

ARAGÓN

74. Servicio de Pediatría del Hospital General "San Jorge". HUESCA. Jefe de Servicio: Dr. A. Lacasa Arregui.
90. Servicio de Pediatría del Hospital "Obispo Polanco". TERUEL. Jefe de Servicio: Dr. M. Labay Matías.
91. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal de Barbastro. BARBASTRO (Huesca).

PRINCIPADO DE ASTURIAS

17. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Jarrio. COAÑA (Asturias). Jefe de Sección de Pediatría:

Dr. C. Loza Cortina. Jefe de Sección de Ginecología y Obstetricia: Dr. R. Maroto Páez.

53. Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de "San Agustín". AVILES (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M.E. Suárez Menéndez. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. García-Sáez.
55. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO LANGREO (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Quiles Masip. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dra. M.P. Junco Petrement.
86. Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Obstetricia, y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Carmen y Severo Ochoa". CANGAS DEL NARCEA (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Riaño Galán. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J. Argüelles Fernández.

ISLAS BALEARES

16. Servicio de Pediatría del Hospital "Verge del Toro". MAHON (Baleares). Jefe de Servicio: Dr. F. Gómez Sabrido.
130. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología de la Fundación Hospital Manacor. MANACOR (Mallorca). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. T. Marco Lliteras. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Calvo Pérez.

CANARIAS

27. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Ntra. Sra. de la Candelaria". SANTA CRUZ DE TENERIFE (Canarias). Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. R. Trujillo Armas.

CANTABRIA

28. Servicio de Neonatología del Hospital Nacional "Marqués de Valdecilla". SANTANDER (Cantabria). Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. J.L. Arce García.
126. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal de Laredo. LAREDO (Cantabria). Jefe de Servicio: Dr. I. Mongil Ruiz.

CASTILLA-LA MANCHA

2. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital "Virgen de la Luz". CUENCA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Sarrión Cano.
3. Servicio de Pediatría del Hospital General. GUADALAJARA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Jiménez Bustos.
13. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO. Jefe de Servicio: Dra. A. Ureta Huertos.
18. Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Bárbara". PUERTO-LLANO (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. E. Cruz Avilés.

19. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de Altagracia". MANZANARES (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. J.M. López Gómez.
20. Servicio de Pediatría y Servicio de Medicina Interna del Hospital "José Gutiérrez Ortega". VALDEPEÑAS (Ciudad Real). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. H. Huertas Camacho. Jefe de Servicio de Medicina Interna: Dr. A. Carazo Marín.
21. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Ntra. Sra. de Alarcos". CIUDAD REAL. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. I. Condado Rojas.
85. Servicio de Neonatología del Hospital General. ALBACETE. Jefe de Servicio: Dr. R. Tebar Gil.

CASTILLA Y LEÓN

9. Servicio de Pediatría del Hospital General. SEGOVIA. Jefe de Servicio: Dr. P. Cuadrado Bello.
14. Servicio de Tocoginecología y Servicio de Pediatría del Hospital General "Virgen de la Concha". ZAMORA. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J.L. Castaño Almendral. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Carrascal Tejado.
38. Servicio de Pediatría del Hospital "General Yagüe". BURGOS. Jefe de Servicio: Dr. C. García-Faría del Corral.
51. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital "Río Ortega". VALLADOLID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Fernández de las Heras.
73. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid). Jefe de Servicio: Dr. A. Villar Villanueva.
84. Servicio de Neonatología del Hospital Clínico Universitario. VALLADOLID. Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Calvo.

CATALUÑA

4. Servicio de Pediatría, Servicio de Anatomía Patológica, y Servicio de Obstetricia del Hospital de Girona "Dr. Trueta". GIRONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Macià Martí. Jefe de Servicio de Obstetricia: Dr. J. Sabrià Rius. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. L. Bernadó.
5. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Arnau de Vilanova". LLEIDA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A.R. Gomá Brufau. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. M. Muñoz Puigdemasa.
12. Servicio de Pediatría del Hospital "Verge de la Cinta". TORTOSA (Tarragona). Jefe de Servicio: Dr. J. Mercé Gratacós.
75. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. FIGUERES (Girona). Jefe de Servicio: Dr. L. Mayol Canals.
81. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Sant Jaume". OLOT (Girona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Teixidor Feliu. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Fulquet Muné.
82. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Universitario "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 Argemí.

102. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Comarcal de "Val D'Aran". VIELHA (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Caubet Busquet.
110. Servicio de Pediatría del Hospital de Palamós. PALAMOS (Girona). Jefe de Servicio: Dr. J. Agulló Martí.
120. Servicio de Pediatría de la Clínica "Bofill". GIRONA. Jefe de Servicio: Dra. I. Puig Segarra.
132. Servicio de Neonatología del Hospital de L'Esperit Sant. SANTA COLOMA DE GRAMANET (Barcelona). Jefe de Servicio: Dr. J.J. Martí Solé.
136. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Comarcal Mora d'Ebre. MORA D'EBRE (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Serrano Aguiar. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. R. Irazzo Balta.

EXTREMADURA

23. Servicio de Pediatría del Hospital General "San Pedro de Alcántara". CACERES. Jefe de Servicio: Dr. V. Carretero Díaz.
87. Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil-Hospital Regional Universitario "Infanta Cristina". BADAJOZ. Jefe de Departamento: Dr. J.J. Cardesa García.
98. Servicio de Pediatría del Hospital "Campo Arañuelo". NAVALMORAL DE LA MATA (Cáceres). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Martín.
100. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Ciudad de Coria". CORIA (Cáceres). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Contreras Suay. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J.L. Calderón.
104. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal de Llerena. LLERENA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.P. Martínez Garrido.

GALICIA

25. Servicio de Pediatría del Hospital "Arquitecto Marcide". EL FERROL (La Coruña). Jefe de Servicio: Dr. R. Fernández Prieto.
29. Servicio de Pediatría del Hospital Xeral. VIGO (Pontevedra). Jefe de Servicio: Dr. J. Antelo Cortizas.
119. Servicio de Pediatría del Hospital "Da Costa". BURELA (Lugo). Jefe de Servicio: Dr. M. Silveira Cancela.
134. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal Do Salnes. VILAGARCIA DE AROSA (Pontevedra).

LA RIOJA

129. Servicio de Pediatría de la Fundación Hospital de Calahorra. CALAHORRA (La Rioja). Jefe de Área Médica: Dr. J. Castiella Herrero.

COMUNIDAD DE MADRID

8. Servicio de Neonatología del Hospital Universitario "Santa Cristina". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. del Río Ganza.
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.

- 112. Servicio de Pediatría del Hospital Central de la Defensa. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. F. Saucedo López.
- 113. Servicio de Pediatría del Hospital El Escorial. EL ESCORIAL (Madrid). Jefe de Sección: Dra. M.P. Robles Cascallar.
- 115. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Severo Ochoa". LEGANES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Arregui Sierra.
- 133. Servicio de Pediatría del Hospital Madrid Montepíncipe. BOADILLA DEL MONTE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. L. Sánchez de León.
- 138. Servicio de Neonatología, Servicio de Ginecología, Servicio de Radiología y Servicio de Laboratorio de USP Clínica San José. MADRID. Jefe de Servicio de Neonatología: Dr. A. García-Sicilia López.

REGIÓN DE MURCIA

- 30. Servicio de Pediatría y Servicio de Oftalmología del Hospital "Rafael Méndez". LORCA (Murcia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.A. López Soler.
- 59. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Castillo". YECLA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. García de León González.
- 89. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Materno Infantil "Virgen de la Arrixaca". MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. E. Borrajo Guadarrama.
- 95. Servicio de Pediatría del Hospital "Los Arcos". SANTIAGO DE LA RIBERA (Murcia). Jefe de Servicio: Dra. P. Díez Lorenzo.
- 105. Servicio de Pediatría del Hospital "San Carlos". MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Martín Caballero.
- 107. Servicio de Pediatría de la Clínica "Virgen de la Vega". MURCIA. Jefe de Servicio: Dra. M.J. Rubio Pérez.

COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA

- 15. Servicio de Pediatría-Neonatología y Servicio de Ginecología del Hospital Virgen del Camino. PAMPLONA (Navarra). Jefe de Servicio de Pediatría-Neonatología: Dr. J. Egüés Jimeno. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Ezcurdia Gurpegui.

PAÍS VASCO

- 7. Servicio de Neonatología del Hospital de Donostia. SAN SEBASTIAN (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dr. Y. Albisu Andrade.
- 58. Servicio de Pediatría del Hospital Civil de Basurto. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. A. Delgado Rubio.
- 66. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Ntra. Sra. de la Antigua". ZUMARRAGA (Guipúzcoa). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. L. Arranz Arana. Jefe de Servicio de Ginecología: Dra. M. Usatorre Aranzabal.

COMUNIDAD VALENCIANA

- 33. Servicio de Pediatría del Hospital "Marina Alta". DENIA (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Paricio Talayero.
- 50. Servicio de Pediatría del Hospital "Doctor Peset". VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. R. Hernández Marco.
- 111. Servicio de Pediatría del Hospital General de Requena. REQUENA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. A. Martínez Carrascal.
- 116. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario "San Juan". SAN JUAN (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. M. Moya Benavent.

- 122. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Lluís Alcanyis". XATIVA (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Calvo Rigual. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. G. Presencia Rubio.
- 124. Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Valencia. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. V. Alvarez Angel.
- 125. Departamento de Pediatría del Hospital Casa de Salud de Valencia. VALENCIA. Jefe de Departamento: Dr. C.A. Canosa.
- 131. Servicio de Pediatría del Hospital de la Plana. VILA-REAL (Castellón). Jefe de Servicio: Dr. J. Bonet Arzo.
- 135. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital General D'Ontinyent. ONTINYENT (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. S. Climent Alberola. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J. Terol Piqueras.

PRINCIPADO DE ANDORRA

- 101. Servicio de Pediatría del Hospital "Nostra Senyora de Meritxell". ANDORRA. Jefe de Servicio: Dr. M. Medina Rams.

CENTROS CON DATOS NO DISPONIBLES EN EL PERIODO EN ESTUDIO (2003) Y DISPONIBLES EN EL PERIODO ANTERIOR (1980-2002)

ANDALUCÍA

- 1. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil "Carlos Haya". MALAGA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Martínez Valverde. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Abehsa.
- 6. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Juan Ramón Jiménez". HUELVA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. de Estefanía Vázquez. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.M. Garzón Sánchez.
- 45. Servicio de Pediatría del Centro Materno Infantil de la Ciudad Sanitaria "Virgen de las Nieves". GRANADA. Jefe de Servicio: Dr. J. Moreno Martín.
- 61. Servicio de Pediatría del Hospital "Punta de Europa". ALGECIRAS (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. J. Guerrero Vázquez.
- 70. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal "Valle de los Pedroches". POZOBLANCO (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.
- 76. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Naval de "San Carlos". SAN FERNANDO (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. P. Gutiérrez Barrio.
- 128. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Poniente. EL EJIDO. (Almería). Jefe de Area Materno-Infantil: Dr. J. Alvarez Aldean.

ARAGÓN

- 121. Servicio de Pediatría del Consorcio Hospitalario de Jaca. JACA (Huesca).

PRINCIPADO DE ASTURIAS

- 52. Servicio de Pediatría del Hospital General de Asturias. OVIEDO (Asturias). Jefe de Servicio: Dr. M. Roza Suárez.

CANARIAS

31. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de los Volcanes". LANZAROTE (Canarias). Jefe de Servicio: Dr. J. Henríquez Esquiroz.
60. Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil. LAS PALMAS (Canarias). Jefe de Servicio: Dr. J. Calvo Rosales.
69. Servicio de Pediatría del Hospital Insular "Nuestra Señora de los Reyes". HIERRO (Canarias).

CASTILLA-LA MANCHA

97. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Hellín. HELLÍN (Albacete). Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. I. Mújica Menéndez.

CASTILLA Y LEÓN

40. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria "Virgen Blanca". LEÓN. Jefe de Servicio: Dr. H. González Aparicio.
64. Servicio de Pediatría del Hospital General "Río Carrión". PALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. C. Rojo del Nozal.

CATALUÑA

37. Servicio de Neonatología de la "Casa de la Maternidad" de la Diputación de Barcelona. BARCELONA. Jefe de Servicio: Dr. X. Carbonell Estrany.
63. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Servicio de Genética del Institut Dexeus. BARCELONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. 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. L. Tobeña Boda. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Pesarrodona Isern.

EXTREMADURA

99. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Virgen del Puerto". PLASENCIA (Cáceres). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.L. Fernández Epifanio.

GALICIA

24. Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario "Cristal Piñor". ORENSE. Jefe de Departamento: Dr. F. Martín Sánchez.
78. Servicio de Neonatología del Hospital "Teresa Herrera". LA CORUÑA. Jefe de Servicio: Dr. G. Rodríguez Valcárcel.
92. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Montecelo". PONTEVEDRA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Fontoira Suris. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Calvo Celada. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. M. Carballal Lugo.
127. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Pontevedra. PONTEVEDRA.

LA RIOJA

39. Servicio de Pediatría del Hospital "San Millán". LOGROÑO. Jefe de Servicio: Dr. L. Alonso Tomás.

COMUNIDAD DE MADRID

32. Servicio de Pediatría del Hospital "Doce de Octubre". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. Beláustegui.
34. Servicio de Pediatría del Hospital Militar Central "Gómez Ulla". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Serrano Galnares.
56. Servicio de Neonatología del Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. V. Pérez Sheriff.
93. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Getafe. GETAFE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. E. Sáez Pérez.
96. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario "Príncipe de Asturias". ALCALA DE HENARES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. E. García de Frías.
114. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Centro Médico La Zarzuela. MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. L. Moreno Fernández.
117. Servicio de Pediatría del Hospital "Madrid". MADRID. Jefe de Servicio: Dra. S. González Moreno.

REGIÓN DE MURCIA

35. Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Mª del Rosell". CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. Calvo Celada.
103. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal del Noroeste. CARAVACA DE LA CRUZ (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. A. Garrido Sánchez.
106. Servicio de Pediatría del Hospital "Naval del Mediterráneo". CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J. González Pérez.
108. Servicio de Pediatría del Hospital Cruz Roja de Cartagena. CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fandiño Eguía.

PAÍS VASCO

41. Servicio de Pediatría del Hospital "Ortiz de Zárate". VITORIA (Alava). Jefe de Servicio: Dr. A. Borderas Gaztambide.
48. Servicio de Pediatría de la Clínica Materna "Ntra. Sra. de la Esperanza". VITORIA (Alava). Jefe de Servicio: Dr. R. Resines Llorente.
54. Servicio de Pediatría del Instituto de Maternología y Puericultura. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. S. Sanz Sánchez.
57. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil "Enrique Sotomayor". CRUCES BACALDO (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

46. Servicio de Pediatría del Hospital General. ELCHE (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. F. Vargas Torcal.
71. Servicio de Neonatología del Hospital Infantil "La Fe". VALENCIA. Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. C. Canosa.
80. Servicio de Pediatría del Hospital "Francisco de Borja". GANDIA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Rico Gil.
118. Servicio de Pediatría de la Clínica "Virgen del Consuelo". VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. M. Vento Torres.
123. Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. J. Brines Solanes.

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 1980-2003, Y CUYOS DATOS NO SE INCLUYEN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE SÓLO COLABORARON DURANTE EL PERIODO DE PRUEBA

ANDALUCÍA

43. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Virgen del Mar". ALMERIA. Jefe de Servicio: Dr. López Muñoz.
72. Servicio de Pediatría del Hospital General "Santa María del Puerto". PUERTO DE SANTA MARIA (Cádiz). Jefe Servicio: Dra. A. González del Amo.

PRINCIPADO DE ASTURIAS

88. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Enrique Cangas". MURIAS-MIERES (Asturias).

EXTREMADURA

49. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Polígono Nueva Ciudad". MERIDA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Arroyo Fernández.

COMUNIDAD DE MADRID

67. Servicio de Neonatología del Hospital "La Paz". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Quero Jiménez.

CENTROS CUYOS DATOS NO FIGURAN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE NO ENVIARON DATOS DE RECIÉN NACIDOS MUERTOS

ANDALUCÍA

42. Servicio de Pediatría del Hospital "Fernando Zamacola". CADIZ. Jefe de Servicio: Dr. J. Toscano Montes de Oca.
47. Servicio de Pediatría del Hospital General "Primo de Rivera". JEREZ DE LA FRONTERA (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. J. Ortiz Tardío.

CENTROS EN PERIODO DE PRUEBA PARA SU INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2004

ANDALUCÍA

44. Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil del Complejo Hospitalario Universitario "Ciudad de Jaén". JAEN. Jefe de Servicio: Dr. J. De La Cruz Moreno.

COMUNIDAD DE MADRID

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.

CENTROS DE PROXIMA INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2004

CASTILLA-LA MANCHA

97. Servicio de Pediatría del Hospital de Hellín. HELLIN (Albacete). Jefe de Sección: Dr. F. Salvat Germán.

COMUNIDAD DE MADRID

- . Servicio de Pediatría del Hospital General de Móstoles. MOSTOLES (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. P. Puyol Buil.

COMUNIDAD VALENCIANA

46. Servicio de Pediatría del Hospital General. ELCHE (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. F. Vargas Torcal.

