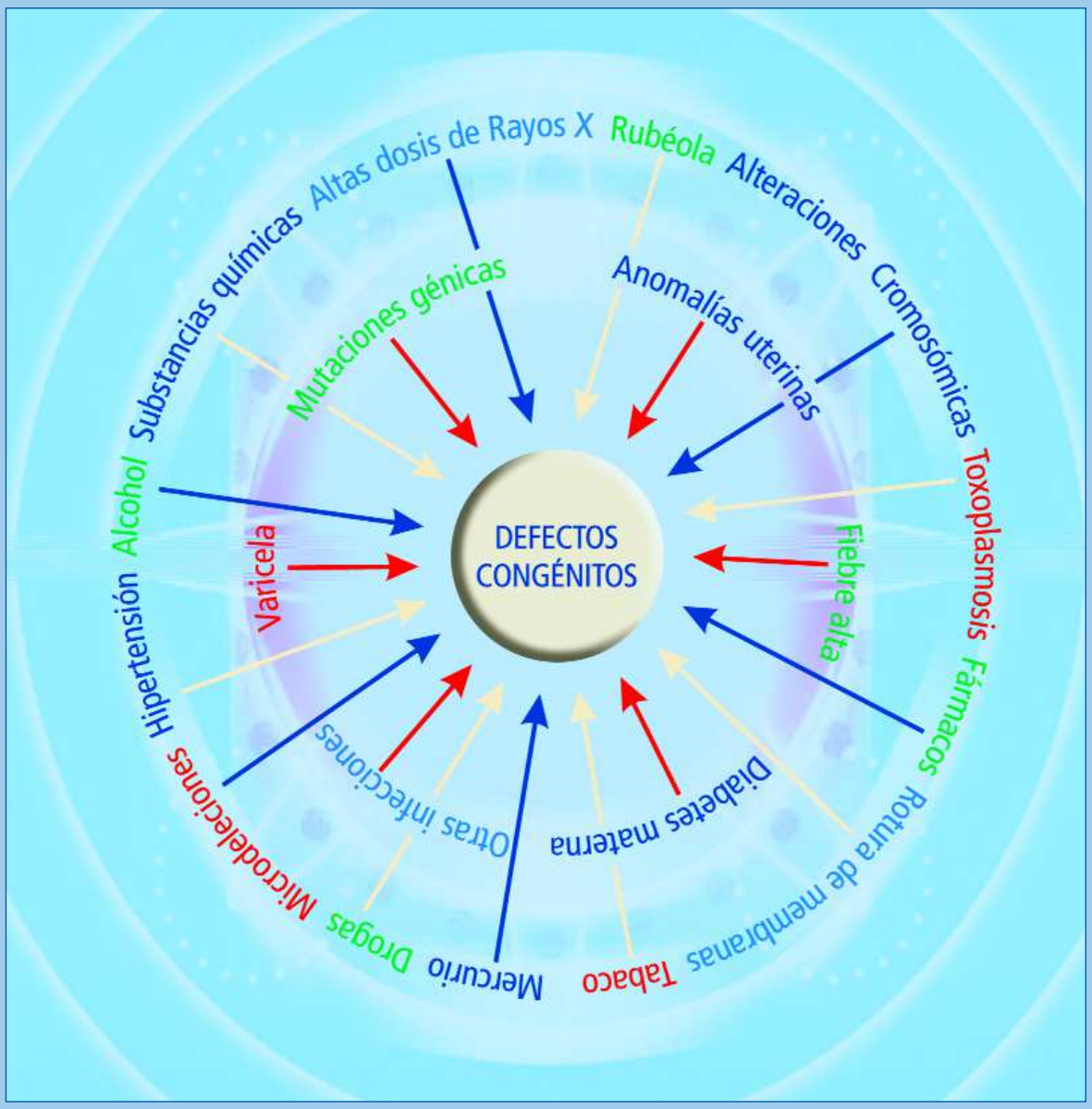
BOLETÍN DEL ECEMC:

Revista de Dismorfología y Epidemiología



Estudio Colaborativo Español
de Malformaciones Congénitas

Serie V, nº 8
2009
(ISSN: 0210-3893)

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

Depósito Legal: M.11.254-1977

Fecha de Impresión: Octubre de 2009

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 2009

Datos correspondientes al año 2008

Disponible en Internet: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_08.pdf

Serie V, nº 8
2009

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

COMITÉ CIENTÍFICO EDITORIAL

Pediatría/Genética/Dismorfología:

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

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

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

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

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

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

Neonatología:

ALFREDO GARCÍA-ALIX.
(Neonatología). Servicio de Neonatología, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

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

Genética/Citogenética:

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

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

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

Farmacología/Teratología Clínica:

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

FERNANDO GARCÍA ALONSO.
Farmacología clínica.

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

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

Epidemiología de defectos congénitos:

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

Ginecología:

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

Endocrinología/Nutrición:

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

Ortopedia infantil:

JORGE DÍAZ-FAES.
(Ortopedia infantil). Servicio de Cirugía Ortopédica Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

Bioestadística:

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

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

EQUIPO DE REDACCIÓN

Directora de Redacción
MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS

Sección de Epidemiología
EVA BERMEJO SÁNCHEZ
Mª LOURDES CUEVAS CATALINA
GEMA LLORENTE CERRO
CONSUELO FERRERAS MÉNDEZ

Sección de Genética Clínica y Citogenética
MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ
MARÍA ISABEL ACEÑA VILLOSLADA
ALEXANDRA MACDONALD SAN MARTÍN

Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información Telefónica
ELVIRA RODRÍGUEZ-PINILLA
CONSUELO MEJÍAS PAVÓN
PALOMA FERNÁNDEZ MARTÍN
MARÍA REGLA GARCÍA BENÍTEZ
MARÍA MONTSERRAT REAL FERRERO
ANA ORTEGA MATEO

Informática
MARIANO LLORENTE CERRO
FERNANDO SÁENZ PÉREZ
NURIA GONZÁLEZ CORDERO

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

ÍNDICE

Editorial . . . . . **V**

Gripe A (H1N1) en Mujeres Embarazadas: Hechos Conocidos, Desconocidos, y Evaluación Beneficios-Riesgos.
María Luisa Martínez-Frías, Elvira Rodríguez-Pinilla.

I.- Dismorfología y Genética Clínica. **1**

- Síndrome de Aicardi-Goutieres de presentación neonatal simulando infección congénita. 2
  M.V. Esteban Marfil, N. Martínez Espinosa, C. Santiago Gutiérrez, C. Sierra Córcoles, J. de la Cruz Moreno, A. Sanchís Calvo, Y.J. Crow, M.L. Martínez-Frías.
- Síndrome de Mowat-Wilson con una deleción en el gen ZEB2 no descrita previamente. 9
  M.C. Carrascosa Romero, F. Barros Angueira, A. Castillo Serrano, M.S. Fernández Córdoba, M. Sorli García, M. L. Quintanilla Mata.
- Situación actual en España sobre el diagnóstico etiológico en fetos procedentes de abortos por defectos congénitos. Directrices para un protocolo mínimo. 18
  E. Bermejo, M.L. Martínez-Frías.
- Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. 24
  M.L. Martínez-Frías, E. Bermejo.

II.- Citogenética y Genética molecular **45**

- Paciente con Síndrome de Cri-Du-Chat y de Beckwith-Wiedemann originado por un derivado de translocación paterna. 46
  M.L. Martínez-Fernández, L. Rodríguez, M.I. Aceña, A. MacDonald, F. Centeno, P. Lapunzina, M.L. Martínez-Frias.
- Reordenamientos cromosómicos complejos (CCRs): Presentación de un nuevo caso con 5 puntos de rotura entre los cromosomas 4 y 8. 54
  M.I. Aceña, A. MacDonald, L. Rodríguez, M.L. Martínez-Fernández, A. Martínez Carrascal, M. Zollino, M.L. Martínez-Frías.

III.- Aspectos Epidemiológicos **63**

- Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Análisis de los datos del registro del ECEMC en el período 1980-2008. 64
  E. Bermejo, L. Cuevas, Grupo Periférico del ECEMC, M.L. Martínez-Frías.
- Características de las madres que siguieron técnicas de reproducción asistida. 92
  M.L. Martínez-Frías, E. Bermejo, Grupo Periférico del ECEMC.

IV.- Teratología Clínica **105**

- Fármacos antipsicóticos y embarazo: resumen de la literatura y experiencia en el ECEMC. 106
  C. Mejías Pavón, E. Rodríguez-Pinilla, P. Fernández Martín, A. Ortega Mateo, M.R. García Benítez, M.M. Real Ferrero, Grupo Periférico del ECEMC, M.L. Martínez-Frías.

V.- Otros Resultados: Actividad Traslacional **115**

- Actividad de los servicios de información sobre teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2008. 116
  P. Fernández Martín, E. Rodríguez-Pinilla, C. Mejías Pavón, M.R. García Benítez, M. M. Real Ferrero, A. Ortega Mateo, M L. Martínez-Frías.
- Resúmenes de los Pósters presentados en la XXXII Reunión del ECEMC. 120

VI.- Artículo Especial **131**

- Comentario editorial: el lado "perverso" del factor de impacto en la investigación biomédica en nuestro país. 132
  M.L. Martínez-Frías.
- El análisis cienciométrico de las publicaciones biomédicas sobre genética y dismorfología clínica. 134
  J. González de Dios, R. Aleixandre-Benavent.

VII.- Otros aspectos 147
• Hot Spots 148
• Publicaciones de lectura recomendada 150
• Noticias 151
• Fundación 1000 152
• Propositus 154
VIII.- Publicaciones del ECEMC del período (2007-2009) 155
IX.- Equipo de colaboradores del Grupo Periférico del ECEMC en 2009 159
X.- Centros Hospitalarios participantes en el ECEMC en el periodo 1976-2009 165

ORGANISMOS Y ENTIDADES QUE DURANTE EL AÑO 2009, HAN CONTRIBUIDO AL MANTENIMIENTO DEL ECEMC Y SUS ACTIVIDADES INCLUYENDO LOS DOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA

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

— Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

— Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

— Consejerías de Sanidad y Servicios de Salud de las siguientes Comunidades Autónomas:

- Andalucía
- Principado de Asturias
- Cantabria
- Castilla-La Mancha
- Castilla y León
- Comunidad Valenciana
- Galicia
- Región de Murcia

— Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales "Por Solidaridad Otros fines de Interés Social".

— Fundación 1000 sobre Defectos Congénitos.

— Universidad Complutense de Madrid.

— CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). CIBERER es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

— Laboratorios Italfármaco, por su colaboración en la edición de este Boletín.

COMENTARIO EDITORIAL

GRIPE A (H1N1) EN MUJERES EMBARAZADAS: HECHOS CONOCIDOS, DESCONOCIDOS, Y EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO

En marzo de este año 2009, se produjo en México un brote de una infección respiratoria grave que con gran rapidez se transformó en epidemia. Pronto se identificó como debida a un nuevo tipo de virus que parecía el de la gripe porcina, o virus S-OIV [del inglés, *swine-origin influenza* A (H1N1) virus][1-4]. Esta gripe mostró tan alto grado de contagio y rápida expansión, que en los primeros días de julio ya se habían confirmado más de 94.000 casos en más de 100 países; aunque pronto se apreció que no era tan grave como se temió en un principio. En abril, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró como una emergencia de Salud Pública Internacional y, en junio, comunicó que ya se estaba produciendo una pandemia junto con la preocupación de que el virus mutara. Una comunicación que, lógicamente, aumentó la preocupación en las autoridades sanitarias, pero también en la población general; posiblemente debido a la amplia, constante y, no siempre clara, información ofrecida por los medios de comunicación, junto a la diaria enumeración de las personas fallecidas por esta infección.

Los síntomas de esta nueva gripe A (H1N1), son muy similares a los de la gripe común, siendo una diferencia que cursa con fiebre más alta que la gripe estacional; aunque esta diferencia no es suficiente para establecer el diagnóstico clínico. Por tanto, es necesario realizar el análisis específico para establecer el diagnóstico. De lo que sí parece haber cada vez más evidencia, es que las mujeres embarazadas, sin patologías crónicas de base, se han visto gravemente afectadas por el virus de la gripe A(H1N1) 2009. Datos publicados recientemente por los *Centers for Disease Control* (CDC) de Atlanta muestran que un 6% de los fallecimientos por Gripe A(H1N1) confirmada han sido mujeres embarazadas, cuando se estima que solo un 1% de la población son mujeres gestantes.

Hechos aceptados en el momento actual: a) La infección afecta más frecuentemente a la población más joven, como se ha constatado en varios trabajos. En la Tabla 1 se muestran los datos de uno de los trabajos más recientes que incluye una de las muestras más amplia[3]. De esta tabla se desprende que alrededor del 60% de los casos corresponde a edades de 18 años o menores, el 35,15% a las comprendidas entre 19 y 50 años, y sólo un 5,08% a mayores de 50 años. Por consiguiente, estos datos apoyan las observaciones previas de que los jóvenes (hasta 18 años) son los más susceptibles a la infección, siendo mucho menos frecuente en las personas de más de 50 años.

TABLA 1

DISTRIBUCIÓN POR EDADES DE LOS PACIENTES CON GRIPE A(H1N1) CONFIRMADA (TOMADA DE LA REFERENCIA Nº3)

EDADES DE LOS PACIENTES	*Nº DE CASOS (MUESTRA TOTAL 532)*	*% DE AFECTADOS*
0-23 meses	14	2,63
2-4 años	27	5,08
5-9 años	65	12,22
10-18 años	212	39,85
19-50 años	187	35,15
≥51 años	27	5,08
TOTAL	532	100.-

b) La afectación suele ser leve, siendo los síntomas más frecuentes fiebre (94%), tos (92%), dolor de garganta (66%), diarrea (25%) y vómitos (25%)[3]. Entre 399 pacientes con gripe A (H1N1) con diagnóstico confirmado, un 9% tuvo que ser hospitalizado, y entre los hospitalizados, el 41% padecía alguna enfermedad crónica de base[3].

c) En relación con el tratamiento, el virus de la gripe A (H1N1)-2009 es susceptible al *oseltamivir* y al *zanamivir*, ambos inhibidores de la neuraminidasa[5].

d) Tipos de vacunas. Unas son no-infecciosas, y se producen con virus inactivados y con antígenos de superficie, por lo que no producen signos de gripe. Otras se realizan con virus vivos atenuados, y pueden causar síntomas leves de gripe. Mientras que las primeras son administradas mediante inyección intramuscular, las segundas lo son mediante sprays intranasales y se comercializan para su uso en mujeres no embarazadas, niños a partir de los 6 meses y adultos hasta los 49 años. Para ciertas infecciones también se dispone de vacunas hechas mediante ingeniería genética. Los estudios serológicos han mostrado que las vacunas de la gripe estacional no son eficientes para la nueva gripe A (H1N1), por lo que son necesarias vacunas específicas. Se ha sugerido que la inclusión, como adyuvante, de una emulsión de aceite en agua aumenta la inmunogenicidad, e induce anticuerpos de reacción cruzada contra otras variantes antigénicas[4-7]. Por ello, la OMS ha sugerido que se añadan adyuvantes a la vacuna.

e) Análisis de dosis y eficacia de las vacunas. Dos recientes trabajos han mostrado datos preliminares de la vacuna monovalente de la gripe A (H1N1). En uno[8] se analiza la vacuna H1N1 con antigeno de superficie y el adyuvante MF59 (del laboratorio Novartis). En ese artículo se muestran los resultados de la utilización de una o dos dosis de 7,5 µg, observando que, aunque dos dosis (un total de 15µg de H1N1) da lugar a un nivel mayor de anticuerpos, se obtiene seroconversión en el 80% de los individuos, tanto con una como con dos dosis, en los primeros 14 días. En el otro trabajo[9] se analiza una dosis única de 15µg de la vacuna H1N1 sin adyuvantes y con virus inactivados (CSL Biotherapies, Australia), y se observa que es inmunogénica en un 96,7% de individuos sanos, tanto jóvenes como adultos de edades medias. Los dos tipos de vacunas han

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 8, 2009. ISSN: 0210-3893

mostrado algunos efectos adversos tanto a nivel local en la zona de inyección (dolor, sensibilidad, enrojecimiento, endurecimiento, equimosis), como a nivel sistémico (fiebre alta, dolor de cabeza, mialgia, malestar, enfriamiento, náuseas, vómitos), si bien en alrededor del 97-98% de los casos estos efectos fueron leves o moderados.

El día 15 de septiembre de 2009, la FDA (*Food and Drugs Administration*), ha aprobado la vacuna monovalente contra la gripe A (H1N1)-2009, hecha con un virus de la variedad *A/California/7/09-like virus*. Para las vacunas inyectables se utilizan virus inactivados, pero para las vacunas de administración por vía nasal, virus vivos atenuados.

g) En relación con la mujer embarazada. Por la experiencia obtenida tanto de la gripe estacional como de otras epidemias[10,11], se sabe que si las mujeres embarazadas adquieren la infección, tienen más riesgo de complicaciones y una mortalidad más alta que las que no están embarazadas. Este mayor riesgo se ha atribuido a los cambios inmunológicos, cardiovasculares y respiratorios entre otros, que tienen lugar en las mujeres gestantes[12]; además, si la mujer embarazada tiene una enfermedad crónica, el riesgo es aún mayor. Por ello, se viene recomendando que las mujeres embarazadas se vacunen tanto de la gripe estacional como de la gripe A(H1N1).

Aspectos desconocidos de la gripe A (H1N1) en el momento actual: La mayoría de los aspectos que se desconocen se derivan de la dificultad para tener suficientes datos sobre efectos adversos en general y por grupos de población (eficacia, dosis únicas o dobles,…), debido al poco tiempo transcurrido desde que la gripe A(H1N1) se consideró un problema de Salud Pública transformado en pandemia. De hecho, algunos de los datos referidos en el apartado anterior son todavía provisionales; pero un aspecto que se viene observando, (sobre todo, con los datos provenientes de la infección durante el invierno en el hemisferio sur), es que la gripe A (H1N1), no está siendo tan grave como se temió en un principio. Por otra parte, estos datos son difíciles de extrapolar a los distintos grupos de población (como niños, mujeres embarazadas o adultos) y a aquellas personas que padecen enfermedades de base y enfermedades crónicas. Sin embargo, basándose en la experiencia que se tiene con las vacunas tradicionales de la gripe común, se asume que la respuesta de estos grupos de población será prácticamente igual a los grupos similares de población sana.

Aunque los efectos adversos identificados tras la vacunación no parecen ser graves, se ha observado que los producidos por las vacunas con adyuvantes son moderadamente mayores que los producidos por las que no tienen adyuvantes[9]. También se viene insistiendo en que los procesos de fabricación son iguales que los de las vacunas estacionales, y que éstos han mostrado su seguridad. No obstante, con los tamaños de muestras de personas vacunadas contra la gripe A (H1N1) actualmente estudiados, no se puede descartar aún que existan efectos adversos graves pero menos frecuentes. Por ello, se siguen llevando a

cabo estudios utilizando otras vacunas con virus vivos atenuados y virus inactivados, y con/sin adyuvantes, así como estudios epidemiológicos a posteriori.

Evaluación del beneficio-riesgo en mujeres embarazadas. Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, en el caso de la población de mujeres embarazadas o que pudieran estarlo, se deben tener en cuenta los siguientes aspectos y pautas.

A. Aunque hay muy poca información sobre el potencial riesgo que puede tener la gripe A (H1N1) en la mujer embarazada, y ninguna en el producto de la gestación, no se debe olvidar que la mujer gestante tiene un riesgo elevado para presentar las complicaciones relacionadas con ella, incluso en su forma más grave. Por esto, todos los organismos internacionales (CDC, OMS, EMEA...) consideran que **las mujeres embarazadas (o que pudieran estarlo) deben vacunarse contra la gripe A (H1N1), independientemente del trimestre del embarazo en el que se encuentren.**

B. Si la mujer embarazada tiene fiebre alta (con otros síntomas de gripe o sin ellos), lo primero que se debe hacer es bajar la fiebre. Una fiebre de ≥38,5º mantenida, es un factor de riesgo para el embrión o feto. En principio, el paracetamol es el antitérmico de elección. Los AINE's (como la Aspirina®, Ibuprofeno u otros) nunca se utilizarán (ni con gripe ni sin gripe H1N1) a partir de las semanas 28-30 de gestación. Tras la toma del antitérmico la embarazada **siempre** debe acudir a su médico para estudiar el origen de la hipertermia.

C. Todos los organismos internacionales **aconsejan el tratamiento con antivirales** (oseltamivir o zanamivir) en las **mujeres embarazadas con gripe A (H1N1) confirmada, o con sospecha de padecerla**, aunque no hay un claro consenso en qué antiviral utilizar. Se está usando más (en pacientes en general) el oseltamivir por vía oral[13]. Sin embargo, la Organización de Especialistas en Teratología de EE.UU. (OTIS)1[4], considera que en el caso de la mujer embarazada, se podría valorar el uso de zanamivir. Este se administra por vía inhalatoria, y sólo alrededor del 20% del medicamento pasa a la circulación sistémica, lo que implica una exposición fetal menor. Además, se sabe que el mayor reservorio del virus está en pulmón y orofaringe, por lo que la vía inhalatoria podría ser muy útil. Sin embargo, los CDC consideran[15] que el oseltamivir es preferible por su mayor absorción sistémica, ya que esa mayor absorción suprimirá más eficazmente la carga viral en otros sitios diferentes al sistema respiratorio, incluyendo la placenta, y protegiendo la transmisión madre hijo.

D. En cuanto al tipo de vacuna, no hay unanimidad al no existir estudios previos relativos a su seguridad sobre el embrión y feto. No obstante, por la experiencia con las vacunas para la gripe estacional y con los datos disponibles en los estudios más recientes[8-9], las vacunas sin adyuvantes y sin el conservante tiomersal parecen ser más tranquilizadoras para su uso durante la

gestación. Así mismo, no hay que olvidar que las vacunas en mujeres embarazadas siempre que sea posible deben ser con virus inactivados, o con ingeniería genética.

Madrid, 17 de Septiembre de 2009

María Luisa Martínez-Frías
Directora del ECEMC, y SITTE/SITE
Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Madrid
IP, Grupo ECEMC en el CIBER de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid.

Elvira Rodríguez-Pinilla
Responsable de la Sección de Teratología Clínica del CIAC, y del SITTE/SITE.
CIBER de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid.

Referencias

1. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, Sessions WM, Xu X, Skepner E, Deyde V, Okomo-Adhiambo M, Gubareva L, Barnes J, Smith CB, Emery SL, Hillman MJ, Rivailler P, Smagala J, de Graaf M, Burke DF, Fouchier RA, Pappas C, Alpuche-Aranda CM, López-Gatell H, Olivera H, López I, Myers CA, Faix D, Blair PJ, Yu C, Keene KM, Dotson PD Jr, Boxrud D, Sambol AR, Abid SH, St George K, Bannerman T, Moore AL, Stringer DJ, Blevins P, Demmler-Harrison GJ, Ginsberg M, Kriner P, Waterman S, Smole S, Guevara HF, Belongia EA, Clark PA, Beatrice ST, Donis R, Katz J, Finelli L, Bridges CB, Shaw M, Jernigan DB, Uyeki TM, Smith DJ, Klimov AI, Cox NJ. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. Science. 2009. Jul 10;325(5937):197-201.
2. Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, Ma SK, Cheung CL, Raghwani J, Bhatt S, Peiris JS, Guan Y, Rambaut A. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. Nature. 2009 Jun 25;459(7250):1122-125.
3. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med. 2009 Jun 18;360(25):2605-2615. [Erratum in: N Engl J Med. 2009 Jul 2;361(1):102]
4. Health Protection Agency; Health Protection Scotland; National Public Health Service for Wales. Epidemiology of new influenza A (H1N1) virus infection, United Kingdom, April-June 2009. HPA Northern Ireland Swine influenza investigation teams. Euro Surveill. 2009 Jun 4;14(22). pii: 19232
5. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:433-435.
6. Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, Dramé M, Clement F, Hons E, Devaster JM, Leroux-Roels G.Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. Lancet. 2007 Aug 18;370(9587):580-589.
7. Galli G, Hancock K, Hoschler K, DeVos J, Praus M, Bardelli M, Malzone C, Castellino F, Gentile C, McNally T, Del Giudice G, Banzhoff A, Brauer V, Montomoli E, Zambon M, Katz J, Nicholson K, Stephenson I. Fast rise of broadly cross-reactive antibodies after boosting long-lived human memory B cells primed by an MF59 adjuvanted prepandemic vaccine. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 May 12;106(19):7962-7967.
8. Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, Stephenson I. Trial of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59-Adjuvanted Vaccine -- Preliminary Report. N Engl J Med. 2009 Sep 10. [Epub ahead of print]
9. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, Dawson G, Hu W, Leggio C, Washington D, Basser RL. Response after One Dose of a Monovalent Influenza A (H1N1) 2009 Vaccine -- Preliminary Report. N Engl J Med. 2009 Sep 10. [Epub ahead of print]
10. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol. 1998 Dec 1;148(11):1094-11 02.
11. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, MacDonald N.Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. CMAJ. 2007 Feb 13;176(4):463-468.

12. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. Emerg Infect Dis. 2006 Nov;12(11):1638-1643.
13. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. J Antimicrob Chemother. 2005 Feb;55 Suppl 1:i5-i21. Review
14. Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). www.OTISpregnancy.org
15. Surveillance for pediatrics deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection –United States, April-August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:941-947.

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 8, 2009. ISSN: 0210-3893

I.
DISMORFOLOGÍA Y GENÉTICA CLÍNICA

SÍNDROME DE AICARDI-GOUTIÈRES DE PRESENTACIÓN NEONATAL SIMULANDO INFECCIÓN CONGÉNITA

M.V. Esteban Marfil[1,4], N. Martínez Espinosa[1], C. Santiago Gutiérrez[1], C. Sierra Córcoles[1], J. de la Cruz Moreno[1], A. Sanchís Calvo[2,4], Y.J. Crow[5], M.L. Martínez-Frías[3,4,6].

[1]*Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén.*

[2]*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.*

[3]*ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

[4]*CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), grupo U724.*

[5]*Department of Clinical Genetics. Department of Molecular Medicine. St. James´s University Hospital. Leeds. Reino Unido.*

[6]*Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.*

Summary:

Title: Aicardi-Goutières Syndrome of neonatal onset simulating a congenital infection.

Aicardi-Goutières Syndrome (AGS) is a genetic disorder with autosomal recessive aetiology characterized by an early developed encephalopathy with severe physical and mental handicaps. The neonatal form (20% of the cases) shows a phenotype similar to a congenital infection, hence there exists the possibility of misdiagnosis and misinformation to parents about the risk of recurrence. We present a new case of AGS with a neonatal onset and also review clinical patterns, laboratory and neuroimaging findings, and new advances in genetic-molecular diagnosis that have allowed us to delineate the phenotypic spectrum and confirm the aetiology in more than 80% of cases.

Introducción

El síndrome de Aicardi-Goutières (AGS) es una enfermedad genética autosómica recesiva que cursa clínicamente como una encefalopatía de inicio temprano, con minusvalía física y mental grave. En la mayoría de los casos comienza tras un periodo variable de aparente normalidad después de los primeros días de vida, pero en torno a un 20% de los niños presenta síntomas al nacimiento, con hallazgos neurológicos anormales, hepatoesplenomegalia y trombopenia. Esto último, unido al aumento de linfocitos en LCR y calcificaciones intracraneales en las pruebas de neuroimagen, hace que el cuadro pueda ser diagnosticado de modo equivocado como una infección congénita, con el consiguiente error en la información a los padres sobre el riesgo de recurrencia en futuros embarazos. Los recientes avances sobre los aspectos genético-moleculares del síndrome han permitido delimitar su espectro fenotípico y establecer una estrategia para el diagnóstico de la mutación en alguno de los cuatro genes causantes de la enfermedad, aunque por lo menos otro gen permanece sin identificar en el momento actual.

El síndrome fue inicialmente descrito en 1984 por Jean Aicardi y Francois Goutières como una encefalopatía de inicio temprano caracterizada por calcificación de los ganglios basales, anomalías de la sustancia blanca y linfocitosis crónica en LCR. Ya entonces, los autores subrayaban el riesgo de diagnosticar erróneamente esta entidad como secuela de infección congénita.

Aportamos un nuevo caso de presentación neonatal, simulando infección congénita, y que evolucionó como una encefalopatía subaguda hasta su fallecimiento a los cuatro meses por insuficiencia respiratoria.

Caso Clínico

Se trata de una recién nacida que ingresó procedente de quirófano de partos por distrés respiratorio. Correspondía a la primera gestación de padres sanos (edad materna 28

años y edad paterna 32 años). El embarazo siguió los controles rutinarios, con serologías maternas a toxoplasma, herpes, lúes, rubéola, VIH y VHB negativas. La madre presentó micosis cutánea en el primer mes que trató con flutrimazol tópico y cuadro catarral al cuarto mes que no recibió tratamiento. El parto se inició de modo espontáneo a las 38 semanas y terminó en cesárea por presentación de cara y no progresión. Amniorrexis intraparto con líquido amniótico normal y test de Apgar de 7 y 8 al minuto y 5 minutos, respectivamente.

En los antecedentes familiares destacaba consanguinidad en grado lejano de los padres, siendo tres de los cuatro abuelos nacidos en la misma población y un cuarto nacido en una población muy cercana. Asimismo, una prima hermana de la niña presentaba encefalopatía de inicio temprano (primer mes de vida), con diagnóstico de sospecha de enfermedad de Pelizeaus-Merzbacher.

Los datos somatométricos al nacimiento fueron: peso de 2.450 gr. (P10), talla de 45 cm. (P10) y perímetro craneal de 33 cm. (P25).

La exploración física no identificó rasgos dismórficos, destacando distrés respiratorio (escala de Silverman-Andersen 6), hepatoesplenomegalia a 2 cm. bajo parrilla costal, hipotonía axial, reflejo de Moro incompleto y pobre reflejo de succión.

A las pocas horas de vida presentó fiebre de 38ºC junto con empeoramiento del distrés respiratorio precisando ingreso en UCI neonatal y tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) binasal durante 48 horas. La radiografía de tórax mostró infiltrado micronodular bilateral con adecuada expansión pulmonar y en el hemograma presentaba trombopenia (60.000 plaquetas), con normalidad de las series blanca y roja, por lo que la sospecha inicial fue de infección respiratoria, iniciándose antibioterapia empírica, que se mantuvo durante 10 días. El hemocultivo previo fue negativo. Posteriormente, evolucionó como neumopatía crónica dependiente de oxígeno, manteniendo en Rx de tórax seriadas infiltrado micronodular bilateral, con aspecto de "neumonitis vírica". Se realizó ecocardiografía, que fue normal. La trombopenia se mantuvo durante los primeros días de vida, no precisando transfusión de plaquetas y resolviéndose de manera espontánea a la semana de vida. Presentó una GOT (transaminasa glutámico oxalacética) discretamente elevada (61 U/ml), con los demás parámetros analíticos normales. La ecografía abdominal, realizada por hepatoesplenomegalia, fue normal.

Desde el nacimiento se evidenció afectación neurológica, con hipotonía axial, escasa apertura ocular espontánea y pobre reflejo de succión, precisando alimentación por sonda nasogástrica. En torno a los 10 días de vida comenzó con hiperexcitabilidad y crisis de llanto, temblores de extremidades superiores y mirada perdida, realizándose ecografía cerebral que mostró múltiples calcificaciones periventriculares, con aumento de ecogenicidad difusa bilateral, más llamativa a nivel talámico. A los 12 días de vida se realiza TAC craneal (Figuras 1 y 2) que confirmó múltiples calcificaciones periventriculares en la vecindad de astas frontales, occipitales y cuerpos ventriculares, ventriculomegalia y disminución de la intensidad de sustancia blanca. El LCR mostró recuento linfocitario elevado (70 linfocitos/mm^3). El EEG fue normal. Se realizó fondo de ojo con resultado normal.

FIGURA 1. TAC a los 12 días de vida mostrando calcificaciones periventriculares.

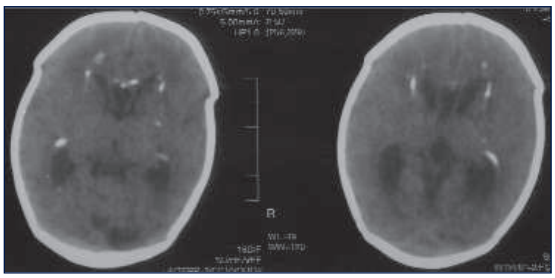
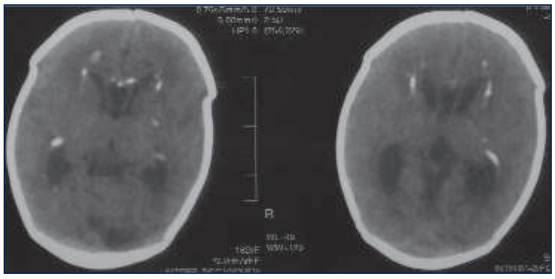


FIGURA 2. TAC. Calcificaciones periventriculares, ventriculomegalia y disminución de intensidad de la sustancia blanca.



Ante estos hallazgos (trombopenia, hepatoesplenomegalia, linfocitosis en LCR y calcificaciones intracraneales) se llevó a cabo un amplio despistaje para infección congénita con serologías a la madre y al recién nacido, realizado en nuestro hospital, todo ello con resultados negativos: lúes (RPR y hemaglutinación pasiva), VIH, VHB y VHC negativas. IgG e IgM a toxoplasma y CMV negativas. Rubéola, herpes y virus de Epstein-Barr: IgG positiva, IgM negativa.

Detección de antígeno viral para citomegalovirus (CMV) en orina en nuestro hospital de referencia (2 muestras): negativa.

A pesar de estos resultados, y dado que el cuadro era altamente sugerente de infección congénita, se remitieron muestras de la paciente al Centro Nacional de Microbiología, con los siguientes resultados:

- LCR: PCR para VHS, VVZ, CMV, VEB, enterovirus, sarampión, parvovirus B19 y herpesvirus humano tipo 6: Negativas.
- Sangre: PCR para CMV, VEB, herpesvirus humano tipo 6, 7 y 8: Negativas.
- Cultivo para CMV en orina (técnica de Shell-Vial): Negativo.

Dada la negatividad del despistaje infeccioso, se realizó también primer nivel de estudio metabólico, con amonio y pirúvico normales, ácido láctico discretamente elevado, aminoácidos en sangre normales y aminoácidos y ácidos orgánicos en orina normales.

Al mes de vida, se realizó RMN cerebral (Figuras 3 a 8) que evidenció importante hiperintensidad difusa de la sustancia blanca periventricular y en ambos lóbulos temporales de forma generalizada, sugestivas de destrucción de mielina, retraso en la mielinización a nivel supra e infratentorial, atrofia cortico-subcortical con dilatación del sistema ventricular y aumento de los surcos y pequeñas calcificaciones periventriculares en forma de nódulos hiperintensos en T1 e hipointensas en T2.

FIGURA 3. RMN al mes de vida. Corte sagital en T2 que muestra importante atrofia de tronco cerebral y cerebelo y aumento de señal de sustancia blanca.

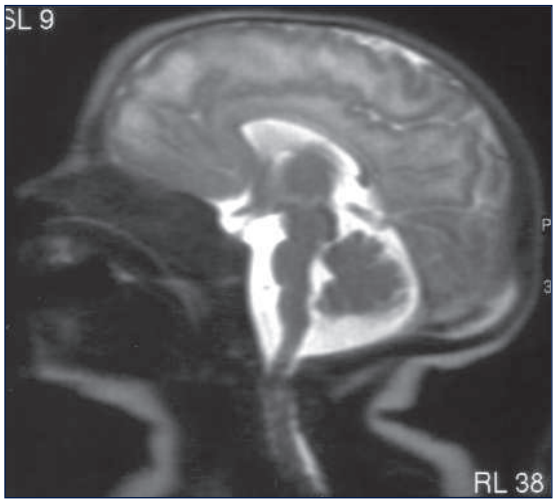
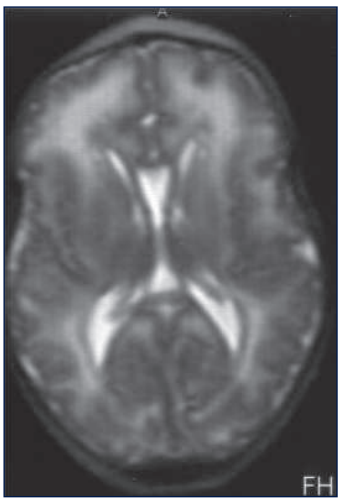
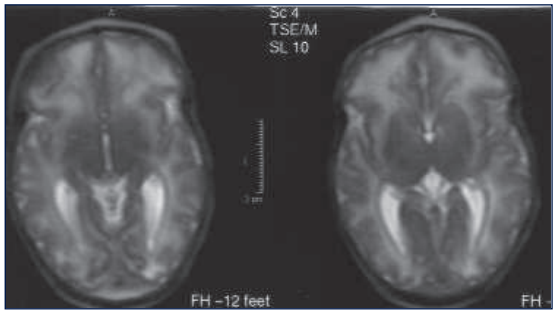
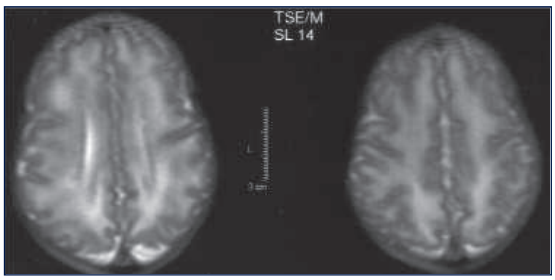


FIGURA 4, 5 y 6. Cortes axiales de RMN en T2, mostrando aumento de señal de sustancia blanca (leucodistrofia)



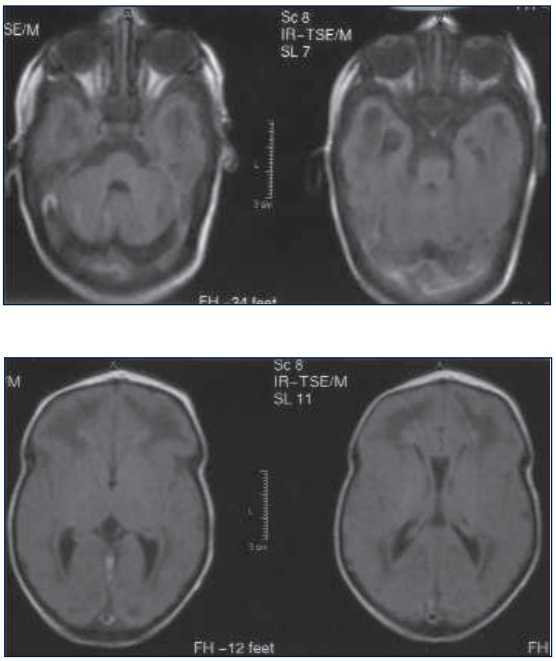




La niña permaneció ingresada durante un mes y medio, en que se decidió el alta hospitalaria. Precisaba sonda nasogástrica para alimentación y oxigenoterapia en gafas nasales. La irritabilidad había aumentado de manera progresiva durante el ingreso, presentando hipersensibilidad a mínimos estímulos, con aparición de rigidez y espasticidad y tendencia al opistótonos durante los episodios de irritabilidad, que planteaban dudas con cuadro convulsivo. Sin em-

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 8, 2009. ISSN: 0210-3893

FIGURAS 7 y 8. Cortes axiales a nivel de lóbulos temporales y frontales, donde se aprecia la hipodensidad de la sustancia blanca que llega a casi densidad LCR, lesiones quísticas.



bargo, el EEG fue normal en dos ocasiones. El contacto visual y afectivo era pobre.

Con los datos disponibles hasta el momento se realizó diagnóstico clínico de síndrome pseudo-TORCH, informando a los padres de un riesgo de recurrencia de un 25% en cada embarazo.

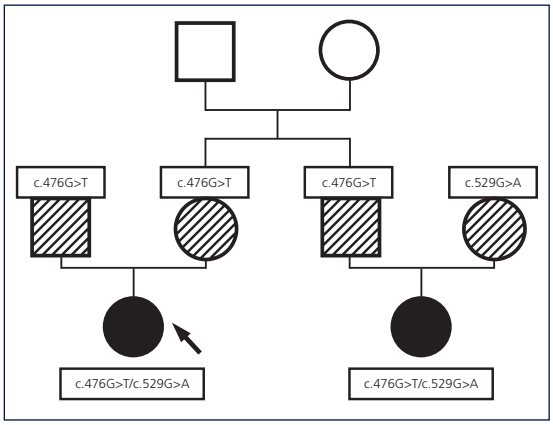
En sucesivas revisiones ambulatorias, se evidenció enlentecimiento en el crecimiento cefálico, con perímetro craneal de 37 cm. a los 4 meses (< P3). El peso y la talla se mantuvieron en torno a P3-P10. A los 3 meses realiza tomas por succión. Las crisis de llanto e irritabilidad fueron en aumento, por lo que se inició tratamiento con fenobarbital a los 3 meses y medio. No presentaba sonrisa social y el contacto visual y afectivo era pobre. Seguía con neumopatía crónica dependiente de oxígeno, con infiltrado micronodular bilateral.

A los 4 meses ingresó por fiebre y crisis de irritabilidad alternando con periodos de somnolencia. La exploración no evidenció focalidad infecciosa, salvo exantema maculo-papuloso que desaparecía a la presión y que afectaba a tronco, extremidades y plantas de los pies. El hemograma mostró una fórmula leucocitaria y PCR normal. El hemocultivo fue negativo. Había aumentado la dificultad respiratoria y la hepatoesplenomegalia (4-5 cm. bajo parrilla costal), con aumento de transaminasas (GOT 305 U/ml y GPT 241 U/ml), GGT y resto de bioquímica normales. La ecografía abdominal mostró hepato-esplenomegalia, con sinusoide en hilio esplénico, compatible con hipertensión portal. Las crisis de irritabilidad dieron paso a somnolencia progresiva, que evolucionó a coma y parada cardiorrespiratoria.

Tras su fallecimiento, acude a consulta de neuropediatría de nuestro centro la prima hermana de la fallecida. Con un año de vida presentaba encefalopatía grave, que se había iniciado aproximadamente al mes de vida, tras un periodo de normalidad desde el nacimiento. En el momento de la consulta, al año de vida, presentaba microcefalia y tetraparesia espástica. Había sido estudiada en otro centro, sospechándose inicialmente infección congénita por CMV, que fue descartada. El último diagnóstico de sospecha era de leucodistrofia, tipo Pelizeaus-Merzbacher. En nuestro centro se realizó TAC craneal, que puso en evidencia calcificaciones intracraneales y RMN que evidenció alteración de la sustancia blanca. Se demostró linfocitosis y aumento de alfa-interferón en LCR. El estudio genético-molecular demostró mutación heterozigota c.529G>A y c.476G>T para el Síndrome de Aicardi-Goutières (AGS2) (RNASEH2B).

Más adelante, se realizó estudio a los padres de nuestra paciente, que demostró que ambos eran heterocigotos para la mutación c.476G>T en el gen AGS2 (RNASEH2B), y por tanto, portadores del síndrome de Aicardi-Goutières, lo que permitió un adecuado diagnóstico e información del riesgo de recurrencia, que ya había sido anticipada.

El árbol genealógico queda en nuestro caso tal y como se muestra en la figura:



Mutaciones en el locus AGS2 (RNASEH2B) detectadas en la familia.

Discusión y Comentarios

Cuando nació nuestra paciente, en abril de 2004, nuestro hospital iniciaba su participación en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) y la investigación genética sobre este síndrome estaba sufriendo un ascenso exponencial.

Los estudios de Y. Crow publicados en 2000 y 2003, describiendo el hallazgo del primer locus genético para el AGS (AGS1) en el cromosoma 3p21[1] y la demostración de que la encefalitis Cree era alélica con el AGS[2], sugerían que el AGS y el síndrome pseudo-TORCH eran en realidad la misma enfermedad. En 2006 se describe el segundo locus para el AGS en el cromosoma 13q14-21[3] y se demuestra que la exonucleasa TREX1 es el gen AGS1[4]. Posteriormente, y también en 2006[5], se demuestra que el gen AGS2 es la subunidad B de la ribonucleasa H2 (RNASEH2B), hallazgo que a su vez permite identificar los otros dos locus descritos hasta este momento en las otras dos subunidades de dicha ribonucleasa: el gen AGS3 (RNASEH2C) en el cromosoma 11q13.2 y el gen AGS4 (RNASEH2A) en el cromosoma 19p13.13, éste último hallado en una familia española aportada por un grupo colaborador del ECEMC[6].

Con el descubrimiento de los genes implicados en la producción de este síndrome, se postula un mecanismo patogénico según el cual la mutación de los mismos daría lugar a una "fenocopia" de infección vírica congénita o sus secuelas. Efectivamente, el complejo de ribonucleasas RNASEH2 (AGS 2,3 y 4) y la exonucleasa TREX1 (AGS1) estarían implicadas en suprimir los ácidos nucleicos producidos durante la apoptosis, por lo que un fallo en este proceso resultaría en la activación del sistema inmune. Esta hipótesis explicaría el fenotipo superpuesto del AGS con la infección congénita y algunos aspectos del lupus eritematoso sistémico, en donde la respuesta inmune innata mediada por alfa-interferón es desencadenada por ácidos nucleicos virales y del huésped, respectivamente.

Por último, en octubre de 2007[7], se publica el estudio clínico y molecular de una larga cohorte (127 familias con diagnóstico clínico de AGS, reclutadas internacionalmente), que delimita el espectro fenotípico del AGS y sugiere una estrategia coherente para el screening molecular de este heterogéneo síndrome.

Con respecto a la presentación clínica del síndrome, según los datos de este estudio, la mayoría de los niños afectados (100 de 123) nacieron con un peso y perímetro craneal normales y fueron dados de alta precozmente tras el parto. Sólo un 18% de los casos (23 niños), estaban afectados al nacimiento y requirieron tratamiento inmediato. La forma de presentación neonatal incluía exploración neurológica anormal, nerviosismo y dificultades en la alimentación. Ocho presentaron convulsiones neonatales y quince tuvieron hepatoesplenomegalia y/o aumento de enzimas hepáticas. En quince casos se detectó trombopenia, de los cuales cinco precisaron una o más transfusiones de plaquetas. Este fenotipo de presentación neonatal se asoció mayoritariamente a mutaciones en TREX1 (AGS1), con 19 casos.

Todos los demás niños presentaron un periodo variable libre de síntomas más allá de los primeros días de vida, seguido del inicio estereotipado subagudo de una encefalopatía grave caracterizada por irritabilidad, llanto inconsolable, pirexias estériles intermitentes (40%) y pérdida de habilidades. Estos episodios duraban habitualmente varios meses, tras los cuales la enfermedad se estabilizaba, no observándose progresión de la misma posteriormente. El fenotipo neurológico de todos los pacientes fue muy similar: espasticidad periférica, posturas distónicas, sobre todo de miembros superiores, hipotonía axial y pobre control cefálico. Hubo convulsiones en el 53% de los casos y algunos niños presentaban reacción de sobresalto al ruido imprevisto, siendo incierta, en varios casos, la diferenciación con epilepsia. Casi todos los pacientes presentaban daño neurológico y físico grave y microcefalia adquirida. La audición fue normal en la mayoría de los casos y la función visual varió de normal a ceguera cortical. El examen de las estructuras oculares fue normal. Se apreció eritema pernio (sabañones) en el 43% de los casos, sobre todo en pies, pero también en manos y orejas y muchos padres lo relacionaban con el frío. Otras anomalías más raramente detectadas fueron niveles elevados de autoanticuerpos, hipotiroidismo y DM insulín-dependiente.

Los hallazgos de laboratorio incluyen recuento elevado de linfocitos y aumento de alfa-interferón en LCR, que tienden a caer y normalizarse con la edad en ambos casos. Los niveles de alfa-interferón se encuentran elevados en casos con recuento linfocitario normal en estadios tempranos de la enfermedad (15 casos). También se ha detectado niveles aumentados de neopterina en LCR, más elevados en estadios precoces y con tendencia a normalizarse con la edad.

Las técnicas de neuroimagen muestran calcificaciones intracraneales (Figuras 1 y 2), afectando a ganglios basales, núcleo dentado del cerebelo y sustancia blanca, en ocasiones con distribución periventricular, lo que refuerza la confusión con infección congénita. Hay que destacar que las calcificaciones no siempre son detectables con RMN, siendo la técnica de elección la TAC. La alteración de la sustancia blanca incluye leucodistrofia (Figuras 5 y 6), con hipodensidad en polos anterior y posterior de ventrículos la-

terales en casos leves y leucodistrofia frontotemporal con lesiones quísticas frontales en casos más graves (como las detectadas en nuestra paciente, figuras 7 y 8). Progresivamente aparece atrofia de la sustancia blanca cerebral, con importante atrofia del cerebelo y tronco cerebral (Figura 4).

En relación al diagnóstico genético-molecular, como ya se ha comentado anteriormente, se han identificado mutaciones en los siguientes genes:

- El gen de la exonucleasa TREX1 (AGS1): las mutaciones en este gen se han encontrado en el 25% de los casos, en la mayoría niños con presentación inmediata al nacimiento.
- RNASEH2B (AGS2): gen que codifica la subunidad B de la ribonucleasa H2. Se han encontrado 20 mutaciones distintas en este gen en el 40% de los casos, pero casi todos ellos presentaban al menos una mutación en los exones 2,6 y 7.
- RNASEH2C (AGS3): codifica la subunidad C de la ribonucleasa H2, detectándose mutaciones en el 14% de los casos, la mayoría de ellas en familias de origen pakistaní.
- RNASEH2A (AGS4): codifica la subunidad A de dicha ribonucleasa, y se ha detectado en 4% de los casos.

Por tanto, se propone un screening inicial, analizando el gen TREX1 y los exones 2,6 y 7 del gen RNASEH2B, con estudio adicional del RNASEH2C en familias de origen pakistaní, lo que permitiría identificar al 90% de los pacientes con mutaciones en uno de estos 4 genes.

En un 17% de los casos no se ha detectado mutación en ninguno de estos locus, por lo que se postula que al menos otro gen permanece sin identificar.

Con respecto a la correlación fenotipo/genotipo, las mutaciones en RNASEH2B (AGS2) se asociaron significativamente a edad de presentación más tardía (en varios casos posterior a los 12 meses), menor mortalidad (siete casos con supervivencia sin progresión de la enfermedad pasados los 18 años) y función intelectual relativamente preservada en seis pacientes. En cambio, la forma de presentación neonatal (23 casos) se asoció con mutaciones en TREX1 (AGS1) en 19 casos, mutaciones en RNASEH2C (AGS3) en tres casos y un caso con mutación RNASEH2A (AGS4). No hubo ningún caso de presentación neonatal con mutación en RNASEH2B (AGS2). Queremos destacar que la paciente que presentamos (no incluida en dicho estudio), tenía una mutación en el locus AGS2. Por tanto, si bien la mutación en AGS2 parece acompañarse de un fenotipo más "benigno", este no fue el caso de nuestra paciente, con presentación al nacimiento y la mala evolución ya descrita, con exitus a los 4 meses.

El diagnóstico diferencial hay que hacerlo principalmente con las infecciones congénitas, siendo fundamental descartar CMV, toxoplasmosis, rubéola, herpes simple y VIH. Ya se ha comentado que muchos de los casos de síndrome pseudo-TORCH son en realidad formas de inicio neonatal de AGS. Las alteraciones de la sustancia blanca, especialmente en los casos precoces y graves, pueden plantear dudas con leucoencefalopatías como la enfermedad de Alexander o de Pelizeaus-Merzbacher (recordemos que la prima hermana de nuestra paciente había sido etiquetada clínicamente con este último diagnóstico). Existen otros síndromes genéticos con calcificaciones intracraneales, si bien otras características asociadas hacen improbable su confusión con este síndrome.

El seguimiento de estos niños debe incluir una evaluación global del desarrollo, atendiendo especialmente a problemas en la alimentación y aporte nutricional adecuado, fisioterapia torácica y tratamiento de las complicaciones respiratorias y manejo de las convulsiones. Debe vigilarse también la aparición de otras características infrecuentes del síndrome: glaucoma, cardiomegalia, anticuerpos anormales, neuropatía desmielinizante periférica, glaucoma congénito, hipotiroidismo, diabetes mellitus insulín-dependiente y deficiencia transitoria de ADH.

Es muy importante la información genética a los padres, dado el riesgo de recurrencia del 25% en futuros embarazos. Una vez identificada la mutación causante de la enfermedad en una familia se puede realizar el estudio de portadores y también es posible el diagnóstico prenatal por análisis de ADN extraído de células fetales obtenidas por amniocentesis (15-18 semanas de gestación) o de muestra de vellosidades coriales (11-12 semanas). Posiblemente el problema principal resida en el manejo y envío de dichas muestras. También está disponible, aunque no en nuestro medio, el diagnóstico genético preimplantatorio.

Conclusión

Creemos que es muy importante el conocimiento de esta enfermedad por parte de los neonatólogos, ya que están documentados los frecuentes errores diagnósticos hasta que no nace un segundo niño afectado. Por tanto, la ausencia de una evidencia definitiva de infección congénita debe hacernos sospechar siempre este síndrome. El diagnóstico adecuado redundará en beneficio del paciente y su familia que, como siempre, es nuestro objetivo prioritario.

Referencias

1. Crow YJ, Jackson AP, Roberts E, van Beusekom E, Barth P, Corry P, Ferrie CD, Hamel BC, Jayatunga R, Karbani G, Kálmánchey R, Kelemen A, King M, Kumar R, Livingstone J, Massey R, McWilliam R, Meager A, Rittey C, Stephenson JB, Tolmie JL, Verrips A, Voit T, van Bokhoven H, Brunner HG, Woods CG. Aicardi-Goutières syndrome displays genetic heterogeneity with one locus (AGS1) on chromosome 3p21. Am J Hum Genet. 2000; 67(1):213-221.
2. Crow YJ, Black DN, Ali M, Bond J, Jackson AP, Lefson M, Michaud J, Roberts E, Stephenson JB, Woods CG, Lebon P. Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutières syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. J Med Genet. 2003; 40(3):183-187.
3. Ali M, Highet LJ, Lacombe D, Goizet C, King MD, Tacke U, van der Knaap MS, Lagae L, Rittey C, Brunner HG, van Bokhoven H, Hamel B, Oade YA, Sanchis A, Desguerre I, Cau D, Mathieu N, Moutard ML, Lebon P, Kumar D, Jackson AP, Crow YJ.A second locus for Aicardi-Goutières syndrome at chromosome 13q14-21. J Med Genet. 2006; 43(5):444-450.
4. Crow YJ, Hayward BE, Parmar R, Robins P, Leitch A, Ali M, Black DN, van Bokhoven H, Brunner HG, Hamel BC, Corry PC, Cowan FM, Frints SG, Klepper J, Livingston JH, Lynch SA, Massey RF, Meritet JF, Michaud JL, Ponsot G, Voit T, Lebon P, Bonthron DT, Jackson AP, Barnes DE, Lindahl T. Mutations in the gene encoding the 3´-5´DNA exonucleasa TREX1 cause Aicardi-Goutières syndrome at the AGS1 locus. Nat Genet. 2006; 38(8):917-920.
5. Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, Garner A, Parmar R, Griffith E, Ali M, Semple C, Aicardi J, Babul-Hirji R, Baumann C, Baxter P, Bertini E, Chandler KE, Chitayat D, Cau D, Déry C, Fazzi E, Goizet C, King MD, Klepper J, Lacombe D, Lanzi G, Lyall H, Martínez-Frías ML, Mathieu M, McKeown C, Monier A, Oade Y, Quarrell OW, Rittey CD, Rogers RC, Sanchis A, Stephenson JB, Tacke U, Till M, Tolmie JL, Tomlin P, Voit T, Weschke B, Woods CG, Lebon P, Bonthron DT, Ponting CP, Jackson AP. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. Nat Genet. 2006; 38(8): 910-916.
6. Sanchis A, Cerveró L, Bataller A, Tortajada JL, Huguet J, Crow YJ, Ali M, Higuet LJ, Martínez-Frías ML. Genetic syndromes mimic congenital infections. J Pediatr. 2005; 146(5):701-705.
7. Rice G, Patrick T, Parmar R, Taylor CF, Aeby A, Aicardi J, Artuch R, Montalto SA, Bacino CA, Barroso B, Baxter P, Benko WS, Bergmann C, Bertini E, Biancheri R, Blair EM, Blau N, Bonthron DT, Briggs T, Brueton LA, Brunner HG, Burke CJ, Carr IM, Carvalho DR, Chandler KE, Christen HJ, Corry PC, Cowan FM, Cox H, D'Arrigo S, Dean J, De Laet C, De Praeter C, Dery C, Ferrie CD, Flintoff K, Frints SG, Garcia-Cazorla A, Gener B, Goizet C, Goutières F, Green AJ, Guet A, Hamel BC, Hayward BE, Heiberg A, Hennekam RC, Husson M, Jackson AP, Jayatunga R, Jiang YH, Kant SG, Kao A, King MD, Kingston HM, Klepper J, van der Knaap MS, Kornberg AJ, Kotzot D, Kratzer W, Lacombe D, Lagae L, Landrieu PG, Lanzi G, Leitch A, Lim MJ, Livingston JH, Lourenco CM, Lyall EG, Lynch SA, Lyons MJ, Marom D, McClure JP, McWilliam R, Melancon SB, Mewasingh LD, Moutard ML, Nischal KK, Ostergaard JR, Prendiville J, Rasmussen M, Rogers RC, Roland D, Rosser EM, Rostasy K, Roubertie A, Sanchis A, Schiffmann R, Scholl-Burgi S, Seal S, Shalev SA, Corcoles CS, Sinha GP, Soler D, Spiegel R, Stephenson JB, Tacke U, Tan TY, Till M, Tolmie JL, Tomlin P, Vagnarelli F, Valente EM, Van Coster RN, Van der Aa N, Vanderver A, Vles JS, Voit T, Wassmer E, Weschke B, Whiteford ML, Willemsen MA, Zankl A, Zuberi SM, Orcesi S, Fazzi E, Lebon P, Crow YJ. Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutières syndrome. Am J Hum Genet. 2007; 81(4):713-725.

SÍNDROME DE MOWAT-WILSON CON UNA DELECIÓN EN EL GEN ZEB2 NO DESCRITA PREVIAMENTE

Mª Carmen Carrascosa Romero[1], Francisco Barros Angueira[2], Ana Castillo Serrano[3], Mª Sol Fernández Córdoba[4], Moisés Sorli García[5], Mª Luisa Quintanilla Mata[6]

[1]Neurología Neonatal. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Miembro colaborador ECEMC.
[2]Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica.
[3]Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
[4] CirugíaPediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
[5]Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
[6]Laboratorio de Análisis Clínicos. Unidad de Genética. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Correspondencia: Mª Carmen Carrascosa Romero. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. C/ Hermanos Falcó, 37. 02006-Albacete. e-mail: mccarrascosa@sescam.jccm.es

Summary

Title: Mowat-Wilson Syndrome with a deletion of the *ZEB2* gene previously undescribed.

Mowat-Wilson syndrome –MWS- (MIM 235730) is a genetic condition caused by heterozygous mutations or deletions of the ZEB2 (Zinc finger E-box-binding homeobox 2 gene) gene, that codifies the SIP1 (Smad interacting protein 1) localized within the 2q22-q23 chromosomal region. It conforms a syndrome of multiple congenital anomalies, characterized by a typical facial phenotype, moderate to severe mental retardation, epilepsy and different congenital malformations including Hirschsprung disease, congenital cardiopathy, agenesis of the corpus callosum, genitourinary and eye anomalies. We present a patient suffering MWS with a heterozigotic deletion of a base in the 461 position of the codifying sequence for the ZFB2 gene, corresponding to the codon 157, which alters the reading frame and causes the appearance of a stopping codon, 17 positions later. Genotype: c.461 delA (p.Glu157GlufsX17)/normal. This mutation does not appear described in the literature but its presence justifies the reported clinical manifestations. The genetic studies performed to the parents were normal, confirming a *de novo* mutation.

Introducción:

El Síndrome de Mowat-Wilson -SMW- (MIM 235730) es un síndrome de anomalías múltiples congénitas, descrito por Mowat y cols.[1] en 1998, en una serie de seis niños afectados de retraso mental, microcefalia, estatura corta y un fenotipo facial similar muy característico, con anomalías congénitas variables. Cinco de los pacientes tenían Enfermedad de Hirschsprung (EH), y uno presentó deleción intersticial del cromosoma 2 [del (2) (q21-q23)] y rasgos dismórficos similares a otro paciente previamente descrito por Lurie y col[2] afecto de deleción 2q22-2q23. Concluyen que estos pacientes tenían un síndrome inequívoco con un fenotipo facial claramente reconocible y malformaciones congénitas asociadas, en el que la EH no era obligatoria para el diagnóstico. Dichos autores sugieren que el Síndrome podría ser autosómico dominante atribuido a un síndrome de genes contiguos, o bien a una alteración genética única afectando el locus para EH localizado en la región 2q22-q23. En 2001 dos grupos independientes[3,4], identifican la causa subyacente del SMW en una deleción heterocigota o una mutación truncada del gen *ZFHX1B* (MIM 605802) en la región 2q22.

La frecuencia del SMW, hasta el momento, es desconocida, y es posible infradiagnosticado, particularmente en los pacientes sin EH, por lo que la identificación de fenotipo facial es particularmente importante para el diagnóstico clínico inicial[5]. Este fenotipo facial consiste en los siguientes rasgos: frente alta con frontal protuyente, cejas grandes y anchas pero poco densas en la porción central y más en los dos extremos, hipertelorismo con ojos hundidos pero grandes, pabellones auditivos con lóbulos grandes y hacia arriba con una depresión central, nariz "en silla" con punta nasal redonda prominente, columela acentuada, boca

abierta con labio superior en forma de M y sonrisa frecuente, y una barbilla puntiaguda y triangular, prominente pero estrecha. Se han descrito series, con alrededor de 200 casos, aportando información clínica y en las que se han demostrado al menos 100 deleciones/mutaciones[6] en las que se observa que la correlación fenotipo-genotipo es muy variable, no sólo para una misma mutación[7,8], sino incluso para la misma familia[9].

En este artículo presentamos un paciente afecto de SMW con fenotipo facial característico, que tiene una deleción en heterocigosis del gen *ZFB2*, que hasta el momento no aparece descrita en la literatura.

Caso Clínico

Recién nacido pretérmino, primer hijo de padres sanos, no consanguíneos, con edades al nacimiento de 31 años la madre y 28 el padre, sin referir otros antecedentes familiares de interés. Embarazo complicado desde la semana 27 por la presencia de polihidramnios de etiología desconocida; en ecografía fetal se objetiva dilatación de ventrículos laterales cerebrales; serología TORCH negativa. Consulta en semana 34 + 4 por apreciar disminución de movimientos fetales, objetivándose un Registro Cardio Fetal patológico con escasa variabilidad y desaceleraciones tardías, indicándose cesárea urgente por pérdida de bienestar fetal. Amniorrexis intraoperatoria con polihidramnios, cordón estrecho. Nace varón con llanto débil, precisando reanimación con oxígeno en mascarilla. Apgar 7/9. Peso 2.445 (p50-75), longitud 47 cm (p50-75), PC 32 cm (p25).

En la exploración física al nacimiento se apreciaron rasgos faciales dismórficos (Fig.1a) con facies redondeada con frente amplia y prominente, ojos hundidos y mejillas prominentes, hipertelorismo con raíz nasal amplia y hundida, hendiduras palpebrales antimongoloides, cejas amplias y pobladas que contrastan con el cabello escaso, pestañas largas con distriquiasis, pabellones auriculares displásicos con lóbulos prominentes y antevertidos, nariz bulbosa; labio superior fino, paladar ojival y micrognatia leve. En el cuello presenta discreto pterigium colli. En las manos aracnodactilia no contractural y pliegue palmar único. Polipnea con auscultación pulmonar normal. En la auscultación cardiaca presenta refuerzo del segundo tono en todo el mesocardio y soplo sistólico desde el segundo día de vida 3/6. Abdomen globuloso, con asas visibles que evolucionan a gran distensión en las primeras cuatro horas de vida. Neurológico: hipotonía cérvico axial a expensas de tono activo de origen central con fuerza conservada, masa musculares normales, movimientos generales normales, reflejos, sinergias y automatismos normales. Locomotor normal. Genitales externos

FIGURA 1a. En el RN se observa pliegue nucal redundante, pelo escaso y fino, frente alta con frontal prominente, cejas grandes y anchas pero poco densas en la porción central y más en los dos extremos, hipertelorismo, estrabismo, epicantus, ojos grandes y hundidos que originan mejillas prominentes, puente nasal ancho con nariz grande, boca abierta con labio superior en forma de M.

FIGURA 1b. A los 2 años: nariz "en silla" con punta nasal redonda prominente, columela acentuada, y sonrisa frecuente, y una barbilla puntiaguda y triangular, prominente pero estrecha. Los pabellones auditivos con lóbulos grandes y hacia arriba con una depresión central no cambian significativamente con la edad.

masculinos con hipospadias balánico y prepucio dorsal prominente, testes en bolsas.

Las exploraciones complementarias incluyeron: Hemograma y coagulación normales. Bioquímica de sangre con iones, perfil renal, perfil hepático, metabolismo calcio-fósforo, colesterol y TGC normales. Cariotipo masculino normal: 46,XY.ish 22q11.2 normal. Ecocardiograma: Tetralogía de Fallot, Comunicación Interauricular (CIA) tipo Ostium secundum pequeña. Persistencia Ductus Arterioso (PDA) moderado. Ecografía cerebral: Colpocefalia con dilatación de astas occipitales de ventrículos laterales y separación de astas frontales, sin visualización de cuerpo calloso. TAC Cerebral confirma agenesia completa de cuerpo calloso (ACC), sin otros hallazgos. EEG sin hallazgos patológicos. Rx Abdomen: gran distensión de asas, tanto de intestino delgado como grueso. Enema con gastrografín: colon transverso dilatado y recto-sigma de calibre normal sin ampolla rectal. Manometría ano-rectal: ausencia del reflejo inhibidor del ano (RIA) en toda la exploración, compatible con enfermedad de Hirschsprung. Ecografía renal: normal.

Ante la sospecha de enfermedad de Hirschsprung se colocó sonda rectal superando la zona de transición con expulsión de gran cantidad de aire y heces. Precisó sondaje rectal de descarga y nursing durante 24 horas, hasta realización de colostomía en ángulo esplénico del colon sobre zona agangliónica (biopsia intraoperatoria: zona proximal ganglionar, confirmándose la zona distal agangliónica). Se mantuvo a dieta, iniciando nutrición por sonda nasogástrica al 5º día con buena tolerancia permitiendo retirar soporte con nutrición parenteral a los 10 días. Precisó cierre del ductus con dos ciclos de 3 dosis de indometacina, objetivándose su disminución.

Durante el seguimiento del paciente, actualmente tiene 10 años (Fig. 2a,b), el peso, talla y perímetro craneal están por debajo del percentil 3. Ha manifestado hipotonía de origen central con retraso de hitos motóricos, consiguiendo sedestación estable a los 22 meses y ambulación autónoma a los cuatro años; así como una gran discapacidad con retraso mental grave, con práctica ausencia de lenguaje expresivo, aunque presenta un carácter amigable y mejor nivel de lenguaje comprensivo. Desde los 2 años asoció epilepsia objetivándose en el EEG una actividad paroxística focal centro-temporal de predominio derecho, bien controlada con Ácido Valproico. Se completó el estudio neurorradiológico con Resonancia Magnética Cerebral (Fig.3a,b), que puso de manifiesto, además de la ACC y colpocefalia con elevación importante del tercer ventrículo, una disgenesia cortical con paquigiria de la región perisilviana izquierda y disminución de la mielinización a nivel biparietal. A los 3 años precisó adenoidectomía y tubos de drenaje por otitis mucosa. Potenciales evocados de tronco cerebral (BERA): latencias absolutas y valores interpicos discretamente elevados compatibles con hipoacusia bilateral de transmisión. A los 3 años y medio se intervino de la cardiopatía congénita con corrección de CIV y de estenosis pulmonar.

FIGURA 2. Edad 10 años: Rasgos faciales dismórficos: frente amplia, hipertelorismo con hendiduras palpebrales antimongoloides, cejas amplias y pobladas, pestañas largas, pabellones auriculares de implantación baja con lóbulos prominentes y antevertidos, raíz nasal en silla, labio superior fino, cara alargada y estrecha con barbilla picuda con cierto prognatismo y facies sonriente.

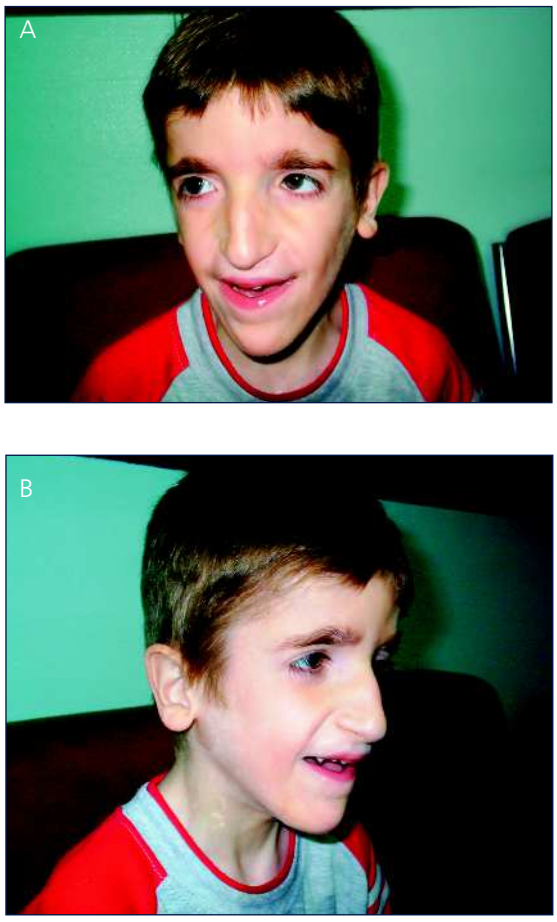


FIGURA 3. Resonancia Magnética Cerebral: Agenesia de cuerpo calloso, colpocefalia con elevación importante del tercer ventrículo. Disgenesia cortical, con paquigiria de la región perisilviana izquierda y disminución de la mielinización a nivel biparietal.

Estudio Genética Molecular

Análisis realizados: Análisis por secuenciación clínica de toda la región codificante y bordes intrón-exón del gen *ZEB2* (*Zinc finger E-box-binding homeobox 2*), previamente denominado ZFX1B (SIP1), responsable del Síndrome de Mowat-Wilson. Análisis de microdeleciones en 2q22-23 mediante amplificación por PCR de los marcadores microsatélites D2S122, D2S132, D2S381 y D2S151 que flanquean el locus ZFB2.

El resultado puso de manifiesto una deleción en heterocigosis de una base en la posición 461 de la secuencia codificante del gen *ZFB2*, correspondiente al codón 157, lo que altera la pauta de lectura y provoca la aparición de un codón de parada, 17 posiciones más adelante. Los estudios realizados a los padres resultaron normales, confirmando una mutación de novo.

Discusión

El Síndrome de Mowat-Wilson –SWW- (MIM 235730) es una enfermedad genética causada por mutaciones heterocigotas o deleciones del gen *ZEB2* que codifica la proteína SIP1 (Smad interacting protein 1), localizado en la región cromosómica 2q22-q23. Su frecuencia es desconocida, ha sido identificado en diferentes grupos étnicos[6] con características clínicas similares, y una relación hombre/mujer de 1,42:1[10,11]; hasta el momento se ha descrito en al menos 200 pacientes y posiblemente esté infradiagnosticado, particularmente en los casos que no asocian EH.

Las características clínicas del SMW han sido revisadas recientemente por Garavelli y Mainardi[5] en 171 casos previamente referidos con mutación ZEB2, que se resumen en: fenotipo facial característico (97%), retraso mental moderado y usualmente grave en todos los casos, microcefalia en el 81%, epilepsia en el 73%, EH en el 57%, estreñimiento en el 26%, cardiopatía congénita en el 52% (preferentemente PDA, estenosis pulmonar y CIV, además de otras cardiopatías como Tetralogía de Fallot , Coartación de Aorta, etc.); las anomalías renales y urogenitales se describen en el 51% (hipospadias en el 52%, criptorquidia en el 36% y anomalías renales en el 12.8%); la malformación cerebral más referida ha sido la ACC hasta en el 43% de los pacientes. Otras malformaciones incluyen estenosis de píloro, anomalías oculares, hendidura palatina y arteria pulmonar anómala con o sin estenosis traqueal, entre otras.

Al nacimiento, los pacientes presentan unos parámetros de crecimiento habitualmente dentro de percentiles normales, pero gradualmente con la edad, desarrollan microcefalia y talla baja. Del mismo modo, el fenotipo también cambia con la edad (tal y como se detalla más adelante en las Guías de Actuación), excepto los lóbulos auriculares que no cambian significativamente, dando la llave para el diagnóstico en el adulto[12]. Cabe resaltar, que durante la infancia los niños son habitualmente risueños, con boca abierta y en algunos casos con babeo.

La microcefalia está presente en la mayoría de los pacientes, y entre las anomalías cerebrales, la más frecuente es la agenesia total o parcial de cuerpo calloso, aunque también se describe atrofia cerebral[13], o hipoplasia de hipocampo y frontotemporal con displasia temporal[3], como se ha observado en nuestro caso. No hemos visto citada la desmielinización que nosotros objetivamos, y que consideramos importante por el demostrado papel que juegan los oligodendrocitos en la maduración del sistema nervioso central. En nuestro paciente existe un retraso mental grave pero con una conducta feliz habitualmente sonriente, y una afectación también muy grave del lenguaje expresivo comparado con el nivel comprensivo, que concuerdan con lo descrito en la literatura. Su hipotonía fue muy acentuada en la infancia, condicionando retraso de hitos motóricos con marcha a los cuatro años (la edad media referida en otras series es de 4 años y 3 meses - rango entre 23 meses a 8 años-), si bien algunos pacientes no consiguen andar[5]. A los 2 años desarrolló epilepsia controlada con valproato; a diferencia de otros casos, en los que la epilepsia suele aparecer en la segunda década, o bien ser refractaria a los fármacos antiepilépticos en la infancia.

La EH o megacolon agangliónico es la mayor causa genética de obstrucción intestinal funcional, con una frecuencia de 1 por 5.000 recién nacidos. Es una neurocrestopatía caracterizada por la ausencia de las células ganglionares a lo largo de una longitud variable del intestino, y está presente hasta en el 57% de los pacientes con SMW, si bien algunos casos no se han investigado con biopsia rectal y podrían tener un segmento agangliónico muy corto que se manifestará como estreñimiento (en el 26%). Hasta el momento se han encontrado 8 genes involucrados con la EH, demostrándose una gran heterogeneidad genética, siendo el de mayor susceptibilidad el gen *RET*[14]. Amiel y cols.,[15] encontraron deleciones y mutaciones en SIP1 en 8 de 19 pacientes con EH y retraso mental. La asociación de EH con trastornos de la migración neuronal, bien aislada o bien en el contexto de un síndrome polimalformativo específico, es del 23.5%, y asciende hasta el 41.1% si se incluye el síndrome de Down[16].

El diagnóstico diferencial del SMW se va a establecer principalmente ante la presencia de EH asociada a otras anomalías estructurales (Tabla 1), en algunos casos aisladas (como la fisura palatina, el coloboma del iris o la cardiopatía congénita) y, en otros casos formando parte de un síndrome polimalformativo específico y reconocible[14], como los síndromes de neurocrestopatías (S. Waardenburg, pibaldismo, S. de hipoventilación central congénita o de Haddad, S. de Riley-Day o disautonomía familiar entre otros). En algunas otras entidades, como en los síndromes de Aarskog, Rubinstein-Taybi, o Smith-Lemli-Opitz, la EH no necesariamente está presente en todos los casos pero sí se asocia con una incidencia mayor de la esperada. En algunos de estos síndromes, el megacolon es un criterio diagnóstico imprescindible, como en la asociación BRESHECK (Brain Abnormalities, Retardation, Ectodermal dysplasia, Skeletal malformation, Hirschsprung disease, Ear/eye anomalies, Cleft palate/Cryptorchidism and Kidney dysplasia)), [MIM 300404]; o en el síndrome de Megacolon de Goldberg-Shprintzen[17] (GOSHS), [actualmente MIM 609460] de clínica solapada con el SMW, ya que es otra forma de EH asociada a microcefalia y retraso mental, los rasgos dismórficos son diferentes: hendidura de paladar, ptosis, cejas arqueadas con sinofridia, pestañas rizadas y coloboma de iris; causado por mutaciones en el gen *KIAA1279* localizado en la región cromosómica 10q22.1. El diagnóstico diferencial es importante para el consejo genético, ya que GOSHS es autosómico recesivo, mientras SMW es una condición esporádica. Por otro lado, debido al fenotipo de sonrisa feliz, retraso mental, convulsiones y microcefalia, se debe diferenciar del síndrome de Angelman[18]. En los pacientes con hipospadias y retraso mental es necesario establecer el diagnóstico diferencial con los síndromes de Smith-Lemli-Opitz, Opitz, G/BBB y alfa-talasemia con retraso mental ligada al X.

El gen *ZEB2* de 70 Kb consta de 10 exones y 9 intrones, y codifica SIP1 (Smad interacting protein 1, SMADIP1), aunque todavía quedan por aclarar sus mecanismos de actuación sobre la morfogénesis y neurogénesis; las características clínicas sugieren que el gen *ZEB2* está implicado en el desarrollo de las células derivadas de la cresta neural (sistema nervioso entérico, mesoectodermo craneofacial), sistema nervioso central, septación cardiaca; así como en el desarrollo de la línea media (ACC, anomalías genitourinarias, estenosis pilórica)[19,20]. Hasta el momento se han descrito al menos 100 mutaciones del gen; en nuestro caso se detectó una deleción en heterocigosis del gen *ZFB2*, mutación que hasta el momento no aparece descrita en la literatura, pero su presencia justifica la clínica reportada en nuestro paciente como un caso típico de SMW.

Guías De Actuación

I. DIAGNÓSTICO: El diagnóstico de SMW puede ser sospechado en base al fenotipo clínico en los casos típicos, y sobre todo al incluirlo en el diagnóstico diferencial de los recién nacidos con EH o ACC. No obstante, hasta el 2.4% de los pacientes pueden demostrar características clínicas atípicas.

El fenotipo es variable según la edad: En el RN se observa pliegue nucal redundante, pelo escaso y fino, hiper-

TABLA 1

SÍNDROMES ASOCIADOS CON ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG.
(adaptado de Scriver CM et al, eds. "The metabolic and molecular bases of inherited diseases" 8th ed. Chap 251. New York: McGraw-Hill: 6231-55.)

SÍNDROMES	*OMIM*	*CLÍNICA*
NEUROCRESTOPATÍAS		
WS4 (Shah-Waardenburg)	277580	Anomalías Pigmentarias (mechón de pelo blanco, hipoplasia de iris, hipopigmentación parcheada), sordera.
Hipopigmentación- Sordera-Ceguera Yemenite	601706	Pérdida audición, anomalías oculares (microcórnea, coloboma, nistagmus), anomalías pigmentarias.
BADS (black locks, oculocutaneous albinism, sensorineural deafness)	227010	Pérdida audición, hipopigmentación de piel y retina.
Piebaldismo	172800	Hipopigmentación parcheada de la piel y pelo.
Haddad	209880	Hipoventilación Central Congénita.
MEN2A	171400	Carcinoma Medular de Tiroides, Feocromocitoma, hiperplasia de paratiroides.
Riley-Day	223900	Anomalías del sistema nervioso autónomo.
EH OBLIGATORIA		
Goldberg-Shprintzen	609460 235740	Fisura palatina, hipotonía, microcefalia, retraso mental (RM), dismorfismo facial, hipertelorismo, sordera, polidactilia unilateral, agenesia renal unilateral.
EH con anomalías de miembros	235750 235760 604211 306980	Polidactilia postaxial, defecto ventricular septal. Hipoplasia de falanges distales y uñas, rasgos dismórficos. Polidactilia Preaxial, defectos cardiacos, anomalías laríngeas. Tipo Braquidactilia.
BRESHECK (Brain abnormalities, Retardation, Ectodermal dysplasia, Skeletal malformation, EH, Ear/eye anomalies,Cleft palate/Cryptorchidism and Kidney dysplasia/hypoplasia).	300404	Anomalías cerebrales, Retraso, Displasia Ectodérmica, Malformaciones Esqueléticas, EH, Anomalías de oreja/ojo, Paladar hendido/Criptorquidia y Displasia/hipoplasia Renal.
Displasia Mesomélica tipo Werner		Mesomelia, polidactilia.
EH FRECUENTE ASOCIADA		
Mowat-Wilson	255730	Dismorfismo facial, microcefalia, retraso mental, agenesia de cuerpo calloso, cardiopatía, anomalías genitourinarias.
EH OCASIONAL ASOCIADA		
Bardet-Biedl	209900	Retinopatía pigmentaria, obesidad, hipogenitalismo, retraso mental moderado, polidactilia postaxial.
Kauffman-McKusick	236700	Hidrometrocolpos, polidactilia postaxial, cardiopatía congénita.
Smith-Lemli-Opitz	270400	Retraso de Crecimiento, microcefalia, RM, hipospadias, sindactilia 2-3 dedos del pie, rasgos dismórficos.
Hipoplasia cartilago-pelo.	250250	Nanismo por miembros cortos, displasia metafisaria, immunodeficiencia.
EH RARAMENTE PRESENTE		
DMC tipo Fukuyama	253800	Distrofia muscular, polimicrogiria, hidrocefalia, RM, convulsiones.
Clayton-Smith	258840	Rasgos dismórficos, ictiosis, hipoplasia de dedos y uñas.
Kaplan	304100	Agenesia de cuerpo calloso, pulgares adducidos, ptosis, debilidad muscular.
Okamoto	308840	ACC, hidrocefalia, fisura palatina.

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 8, 2009. ISSN: 0210-3893

telorismo, estrabismo, epicantus, ojos grandes y hundidos que originan mejillas prominentes, puente nasal ancho con nariz grande. En la infancia la columela es más acentuada, y la barbilla puntiaguda y prominente pero estrecha; las cejas son grandes, pobladas pero poco densas en la porción central; los niños son habitualmente risueños con boca abierta y en algunos casos con babeo. Con el crecimiento la cara tiende a alargarse y la barbilla a hacerse picuda, con cierto prognatismo en la adolescencia; además, el perfil nasal se hace más convexo con un puente más deprimido. El único rasgo dismórfico que permanece constante son las orejas rotadas posteriormente con una configuración muy típica de los lóbulos que son grandes y desplegados hacia arriba con una depresión central, descrita como similar a la forma de "glóbulos rojos" o a la "pasta orecchiette" siendo clave para el diagnóstico en el adulto[12] .

FIGURA 4. Una de las características fenotípicas más fácilmente reconocibles son las orejas rotadas posteriormente, con una configuración muy típica de los lóbulos que son grandes y desplegados hacia arriba con una depresión central, descrita como similar a la forma de "glóbulos rojos" o "pasta orecchiette" (un tipo de pasta italiana con forma de sombrero). No cambian significativamente con la edad, dando la llave para el diagnóstico en el adulto.

Estudios Gastrointestinales (GI): El diagnóstico de sospecha de SMW suele ser posterior al debut del megacolon agangliónico en el RN. Por ello, ante el diagnóstico de EH se deben excluir otros síndromes polimalformativos asociados (Tabla 1). Por otra parte, si se diagnostica un SMW sin EH, se debería realizar una manometría anorrectal e incluso biopsia rectal para excluir casos de EH con segmento ultracorto que quizás sólo se manifiesten como estreñimiento. Otras anomalías incluyen la estenosis hipertrófica de píloro, fisura palatina e insuficiencia velopalatiana.

Examen de malformaciones asociadas: Se deben realizar exploraciones complementarias para descartar otras malformaciones: a) Ecocardiograma al nacimiento por la alta asociación con cardiopatías graves, tales como PDA, estenosis pulmonar, CIV, Tetralogía de Fallot, Coartación de Aorta, etc.; b) Exámenes neurológicos: BERA, EEG y estudio neurorradiológico. En el RN la ultrasonografía permitiría descartar la ACC, pero se debe recomendar el estudio con Resonancia Magnética Cerebral para descartar otras disgenesias cerebrales; c) Examen genitourinario: el hipospadias estaría presente en el 51% de los varones y la criptorquidia en el 36%; se debe excluir reflujo vesicoureteral, hidronefrosis, y malformaciones renales (duplicidad renal, riñón pélvico...); y d) Examen oftalmológico: para descartar microftalmía, colobomas, cataratas.

II. ESTUDIOS CITOGENÉTICOS: Análisis citogenético para excluir deleciones o translocaciones (2%), análisis FISH para descartar deleciones submicroscópicas (13%). Secuenciación completa del gen *ZEB2* para identificar las mutaciones (79%). MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) o PCR cuantitativa detectaría el otro 6% con una deleción intermedia[21].

III. ASESORAMIENTO GENÉTICO: Los padres deben saber que cuando hay un hijo previo afectado es posible el diagnóstico prenatal. No obstante, y aunque la mayoría de los casos son esporádicos y el riesgo de recurrencia bajo (1,76%), está indicado ofrecer a los padres la realización de un cariotipo y del análisis genético de la mutación para excluir mosaicismos y, aunque es muy poco probable, no se puede excluir totalmente un mosaicismo en la línea germinal[9].

IV. DIAGNÓSTICO PRENATAL: Hay pocos datos referentes a marcadores prenatales específicos apropiados para el diagnóstico intraútero. Se ha descrito aumento de la translucencia nucal[22]. La ACC es la única característica que puede ser detectada prenatalmente, pero el gen *ZEB2* no se ha aislado en los estudios realizados a fetos con ACC, por lo que no parece ser el gen más implicado en esta disgenesia cerebral[23]. Resultaría de mayor utilidad para el diagnóstico de sospecha en un feto con ACC, el examen fetopatológico ultrasónico de las características faciales, especialmente la displasia auricular.

V. TRATAMIENTO: No hay un tratamiento específico para el SMW, ya que las malformaciones ocurren en los primeros estadios del desarrollo embrionario. La presencia de malformaciones congénitas graves requieren una investigación precoz y la intervención de neonatólogos, cardiólogos, cirujanos pediátricos, así como otros especialistas. La cardiopatía congénita y la EH requieren cirugía precoz los primeros días o meses de vida. Las anomalías genitourinarias también pueden requerir cirugía posteriormente. Las graves alteraciones neurológicas exigen un programa de fisioterapia y estimulación precoces, así como la realización periódica de EEG para diagnóstico y tratamiento de convulsiones. Se han descrito episodios recurrentes de otitis media con riesgo de hipoacusia de transmisión, por lo que resulta imprescindible el estudio con BERA y tratamiento ORL de estos pacientes, para que no se afecte su nivel cognitivo mejor preservado que el lenguaje expresivo. Son también necesarias las evaluaciones oftalmológicas periódicas, pues pueden asociarse a anomalías estructurales, así como estrabismo, nistagmus, miopía, astigmatismo, etc. Están recomendadas todas las vacunaciones.

VI. PRONÓSTICO: Existen pocos datos referidos a la supervivencia de los pacientes afectados por SMW. La mortalidad precoz se relaciona con la gravedad y complicaciones de las malformaciones frecuentes. Hasta el momento el paciente de mayor edad es de 30 años[20]. El diagnóstico molecular precoz permite dar información y soporte psicológico a las familias, así como ayudar y mejorar el desarrollo psicomotor y la autonomía de los pacientes con SMW.

Referencias

1. Mowat DR, Croaker GDH, Cass DT, Kerr BA, Chaitow J, Adès LC, Chia NL, Wilson MJ. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22-q23. J Med Genet. 1998, 35:617-623.
2. Lurie IW, Supovitz KR, Rosenblum-Vos LS, Wulfsberg EA. Phenotypic variability of del(2) (q22–q23): report of a case with a review of the literature. Genet Couns. 1994; 5:11–14.
3. Cacheux V, Dastot-Le Moal F, Kaariainen H, Bondurand N, Rintala R, Boissier B, Wilson M, Mowat D, Goossens M. Loss-of-function mutations in SIP1 Smad interacting protein 1 result in a syndromic Hirschsprung disease. Hum Mol Genet. 2001; 10:1503–1510.
4. Wakamatsu N, Yamada Y, Yamada K, Ono T, Nomura N, Taniguchi H, Kitoh H, Mutoh N, Yamanaka T, Mushiake K, Kato K, Sonta S, Nagoya M. Mutations in SIP1, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. Nat Genet. 2001; 27:369–370.
5. Garavelli L, Mainardi PC. Mowat-Wilson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007, 2:42 (http://www.OJRD.com/content/2/1/42).
6. Dastot-Le Moal F, Wilson M, Mowat D, Collot N, Niel F, Goossens M. ZFHX1B mutations in patients with Mowat-Wilson syndrome. Hum Mutat. 2007; 4:313-321.
7. Cerruti-Mainardi P, Garavelli L, Pastore G, Virdis R, Pedori S, Godi M, Provera S, Rauch A, Zweier C, Castronovo C, Zollino M, Banchini G, Bernasconi S, Neri G. Mowat-Wilson syndrome and mutation in the Zinc Finger Homeo Box 1B Gene: a new syndrome probably under-diagnosed. Italian J Pediatr. 2005; 31:116-125.
8. Zweier C, Temple IK, Beemer F, Zackai E, Lerman-Sagie T, Weschke B, Anderson CE, Rauch A. Characterisation of deletions of the ZFHX1B region and genotype-phenotype analysis in Mowat-Wilson syndrome. J Med Genet. 2003; 40:601-605.
9. McGaughran J, Sinnott S, Dastot-Le Moal F, Wilson M, Mowat D, Sutton B, Goossens M. Recurrence of Mowat-Wilson syndrome in siblings with the same proven mutation. Am J Med Genet. 2005; 137A:302-304.
10. Adam MP, Schelley S, Gallagher R, Brady AN, Barr K, Blumberg B, Shieh JTC, Graham J, Slavotinek A, Martin M, Keppler-Noreuil K, Storm AL, Hudgins L. Clinical features and management issues in Mowat-Wilson syndrome. Am J Med Genet. 2006; 140 A: 2730-2741.
11. Horn D, Weschke B, Zweier C, Rauch A. Facial phenotype allows diagnosis of Mowat-Wilson syndrome in the absence of Hirschsprung disease. Am J Med Genet. 2004; 124 A: 102-104.
12. Mowat DR, Wilson MJ, Goossens M. Mowat-Wilson syndrome. J Med Genet. 2003; 40:305–310.
13. Garavelli L, Donadio A, Zanacca C, Banchini G, Della Giustina E, Bertani G, Albertini G, Del Rossi C, Zeweier C, Rauch A, Zollino M, Neri G. Hirschsprung disease, mental retardation, characteristic facial features and mutation in the gene ZFHX1B (SIP1): confirmation of the Mowat-Wilson syndrome. Am J Med Genet A. 2003; 116A (4):385-8.
14. Amiel J, Lyonnet S.. Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review. J Med Genet. 2001;38:729–739.
15. Amiel J, Espinosa-Parrilla Y, Steffann J, Pelet A, Gosset P, Choiset A, Tanaka H, Prieur M, Vekemans M, Munnich A, Lyonnet S. Large scale deletions and SMADIP1 truncating mutations in syndromic Hirschsprung disease with midline structure involvement. Am J Hum Genet. 2001; 69:1370-1377.
16. Carrascosa-Romero MC, Fernández-Córdoba MS, Gonzalvez-Piñera J, Gutierrez-Junquera C, Pardal-Fernandez JM. Neurocristopathies: a high incidence of cerebral dysgenesis in patients with Hirschsprung's disease. Rev Neurol. 2007; 45(12):707-12.
17. Goldberg RB Shprintzen RJ. Hirschsprung megacolon and cleft palate in two sibs. J Craniofac Genet Dev Biol. 1981; 1: 185-189.
18. Williams C, Lossie A, Driscoll D, and the RC Phillips Unit. Angelman syndrome: mimicking conditions and phenotypes. Am J Med Genetics. 2001; 101:59-64.
19. Zweier C, Albrecht B, Mitulla B, Behrens R, Beese M, Gillessen-Kaesbach G, Rott HD, Rauch A. "Mowat-Wilson" Syndrome with and without Hirschsprung Disease is a distinct, recognizable Multiple Congenital Anomalies-Mental Retardation Syndrome caused by Mutations in the Zinc finger homeobox 1 B gene (ZFHX1B). Am J Med Genet. 2002; 108(3):177-181.
20. Ishihara N, Yamada K, Yamada Y, Miura K, Kato J, Kuwabara N, Hara Y, Kabayashi Y, Hoshino K, Nomura Y, Mimaki M, Ohya K, Matsushima M, Nitta H, Tanaka K, Segawa M, Ohki T, Ezoe T, Kumagai T, Onuma A, Kurada T, Yoneda M, Yamanaka T, Saeki M, Segawa M, Saji T, Nagaya M, Wakamatsu N. Clinical and molecular analysis of Mowat-Wilson syndrome associated with ZFH1B mutations and deletions at 2q22-24.1. J Med Genet. 2004; 41:387-393.
21. Adam MP, Bean LJH, Ranger Miller V. Mowat-Wilson syndrome. Genereviews [http://www.genetests.org].

22. Wilson M, Mowat D, Dastot-Le Moal F, Cacheux V, Kaariainen H, Cass D, Donnai D, Clayton-Smith J, Townshend S, Curry C, Gattas M, Braddock S, Kerr B, Aftimos S, Zehnwirth H, Barrey C, Goossens M. Further delineation of the phenotype associated with heterozygous mutation in ZFHX1B. Am J Med Genet. 2003: 119A(3):257-265.

23. Espinosa-Parrilla Y, Encha-Razavi F, Attie-Bitach T, Martinovic J, Morichon-Delvallez N, Munnich A, Vekemans M, Lyonnet S, Amiel J: Molecular screening of the ZFHX1B gene in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. Prenat Diagn. 2004; 24(4):298-301.

SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA SOBRE EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO EN FETOS PROCEDENTES DE ABORTOS POR DEFECTOS CONGÉNITOS. DIRECTRICES PARA UN PROTOCOLO MÍNIMO*

E. Bermejo[1-3], M.L. Martínez-Frías[2-4]

[1]*Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*
[2]*ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*
[3]*CIBER de Enfermedades Raras, (CIBERER), grupo U724. Madrid.*
[4]*Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.*

Summary

Title: Present situation in Spain regarding the etiologic diagnosis in foetuses from termination of pregnancy (ToP) due to congenital defects. Guidelines for a minimum protocol.

Since the passing of the Spanish law permitting termination of pregnancy (ToP) after the detection of foetal anomalies, in July 1985, the ECEMC has undertaken the commitment to register the maximum information regarding the cases of ToP due to congenital anomalies. This interest is not only prompted by the need of a proper surveillance of these pathologies, what is important for public health purposes, but also for getting an etiologic diagnosis for each case; although this is only possible by retrieving minimum clinical and non-clinical information, depending on each case. This is important, because not achieving an etiologic diagnosis implies not being able to provide the family with information regarding recurrence risk, the risk for possible carriers among their healthy children, and for future pregnancies, planning prenatal diagnosis, and pre-implantation diagnosis or assisted reproduction for certain pathologies.

At present, in Spain, there is no official protocol for the study of foetuses from ToP with congenital anomalies, what precludes from getting prevention in all their different levels, starting by the possibility of having a correct diagnosis. To cover that need, and based on the experience of the ECEMC, we highlight a small protocol with the minimal data to be collected to increase the possibilities to reach to a proper diagnosis, and, therefore, provide the parents with complete information. From the point of view of the health practice, this is the correct way, not only for getting the diagnosis, but because this is the only way to also help to diminish the awful situation of couples undergoing ToP due to foetal malformations.

Introducción

En 1985 se aprobó en España la Ley Orgánica 9/1985, de 5 de julio[1], por la que se reformó el artículo 417 bis del Código Penal. Con dicha aprobación, dejó de ser punible el aborto en tres supuestos, y se establecieron una serie de condiciones legales para su realización. El tercero de tales supuestos contempla los casos en los *"Que se presuma que el feto habrá de nacer con graves taras físicas o psíquicas, siempre que el aborto se practique dentro de las veintidós primeras semanas de gestación"*. Por tanto, dentro de este tercer supuesto se incluye la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) en los casos en los que se detecten alteraciones fetales. Este hecho ha supuesto cambios importantes, principalmente en tres aspectos: a) en la vigilancia epidemiológica de la frecuencia al nacimiento de los defectos congénitos; b) en la posibilidad de llegar a un diagnóstico en los fetos resultantes de una IVE, y c) en la información que se puede ofrecer a la familia, incluyendo las posibles alternativas de riesgo para la familia y posibilidades para disminuirlo.

EFECTO DE LAS IVE:

I. Vigilancia epidemiológica de la frecuencia al nacimiento de los defectos congénitos.

Para todas aquellas alteraciones del desarrollo embrionario o fetal que sean diagnosticables intraútero, cabe la

* Este trabajo ha sido realizado con una Ayuda del Instituto de Salud Carlos III (Proyecto TPY 028/09).

posibilidad de que tras su detección se decida la realización de una IVE. Por tanto, nacerán menos niños con ellas, a diferencia de cualquier otro defecto congénito que no sea detectable con las técnicas actuales de diagnóstico prenatal. En consecuencia, la frecuencia de las primeras va a disminuir progresivamente entre los recién nacidos, y no se modificará la de los segundos.

Sin embargo, la diferencia entre esos dos tipos de defectos, va siendo cada vez menor, como consecuencia de los continuos avances que se vienen produciendo en el área del diagnóstico prenatal. Esto implica que en la vigilancia secular de las frecuencias al nacimiento, se van a observar cambios progresivos y distintos a lo largo del tiempo. No vamos a incidir mucho más en este apartado, ya que se expone ampliamente en otro capítulo de este Boletín[2] (pág. 64). Sin embargo, para ofrecer una idea acerca de la importancia cuantitativa de este fenómeno, en la Tabla 1 se muestra la frecuencia registrada al nacimiento en el ECEMC, para una serie de defectos diagnosticables prenatalmente, en 2 períodos: antes de la aprobación de la mencionada ley (en el período 1980-1985), y en el año 2008. El descenso observado en sus frecuencias neonatales es fundamentalmente atribuible al impacto de las IVE.

TABLA 1

FRECUENCIA NEONATAL DE UNA SERIE DE DEFECTOS DIAGNOSTICABLES PRENATALMENTE, EN DOS PERÍODOS (antes de la aprobación de la IVE por alteraciones fetales, y en 2008). DATOS DEL ECEMC

DEFECTO	*FRECUENCIA EN EL PERÍODO 1980-1985 (por 10.000 recién nacidos)*	*FRECUENCIA EN 2008 (por 10.000 recién nacidos)*
Anencefalia	4,65	0,28*
Espina bífida	4,73	0,66*
Síndrome de Down	14,78	6,41*
Labio leporino (± paladar hendido)	6,49	4,05*
Paladar hendido	5,20	3,58*
Hernia diafragmática	2,80	1,13*
Atresia/estenosis de esófago	2,30	1,13*
Agenesia renal bilateral	0,58	0,19*
Atresia/estenosis de ano/recto	2,54	1,70*

* El descenso de la frecuencia a lo largo del tiempo es estadísticamente significativo.

II. Posibilidad de llegar a un diagnóstico en los fetos resultantes de una IVE por defectos congénitos.

En nuestro país no existe un protocolo oficial sobre los datos clínicos mínimos que se deben recoger en cada caso de IVE por defectos congénitos. Una situación que, posiblemente, viene influida por dos hechos. El primero, porque en la sociedad española del año 1985, cuando se propuso y aprobó la ley por la que se permitió la posibilidad de realizar una IVE, se produjo un importante rechazo en una gran fracción de la población, lo que hizo que las IVE se realizaran sin ningún tipo de recogida de información. El segundo, que es muy posiblemente consecuencia del anterior, es que en la inmensa mayoría de los hospitales de los Sistemas Sanitarios Públicos, no se realizaron ni se realizan IVE. De hecho, teniendo en cuenta los datos oficiales más recientes, publicados en 2008 por el Ministerio de Sanidad y Consumo[3], y que se refieren a las IVE realizadas en 2007, sólo el 2,08% se llevaron a cabo en hospitales de la red sanitaria pública.

La consecuencia de todo esto es que, cuando se decide realizar una IVE porque se detectaron defectos congénitos en el diagnóstico prenatal ecográfico, o de otro tipo, generalmente no se llevan a cabo estudios adicionales ni se recogen datos familiares y/o de la gestación. De hecho, son contados los hospitales donde se realiza un estudio completo de anatomía patológica, o un estudio cromosómico en el producto de una IVE. Además, la ausencia de los datos mínimos necesarios para realizar un diagnóstico etiológico en los casos en que es posible, se debe a la inexistencia de un protocolo que incorpore a esta actuación médica, la posibilidad de llegar a ese diagnóstico, aunque sólo sea en los casos de causa genética. Pero para solucionar esta situación, es necesario también enfocar el proceso de realización de una IVE por defectos congénitos, como un problema integral de cada pareja, siguiendo un protocolo universal.

Ese protocolo debe empezar por tener presente lo que supone para las parejas enfrentarse a la noticia de que el feto tiene defectos y, al mismo tiempo, tomar una dificilísima decisión que sólo tiene dos opciones: asumir el nacimiento de un niño con defectos, o realizar una interrupción del embarazo. Pero para ello se necesita recibir respuestas a múltiples preguntas, precedidas por una información adecuada, que ayudarán a la pareja a tomar la decisión que ellos crean más conveniente. Sin embargo, es relativamente frecuente que los profesionales sanitarios les digan a las mujeres embarazadas (en muchas ocasiones, sin que esté presente la pareja) lo que tienen que hacer. Nuestra experiencia diaria es que sigue estando ampliamente difundida la actitud de decirle a la mujer "tienes que abortar" cuando el feto tiene una alteración o, lo que es peor, cuando al profesional sanitario le parece que puede tener riesgo por cualquier circunstancia (muchas veces sin más indagaciones sobre su existencia).

III. Información que se puede ofrecer a la familia, incluyendo las posibles alternativas de riesgo y las posibilidades para disminuirlo.

En la situación actual, una vez que una pareja ha realizado una IVE, cuando posteriormente desea tener otro hi-

jo, surge un nuevo problema debido a la falta del mencionado protocolo. En este caso, la pareja desea conocer si el problema de su embarazo anterior se puede repetir. De hecho, muchas parejas añaden a su pregunta "porque no queremos pasar otra vez por lo mismo". Sin embargo, salvo en los casos debidos a alteraciones en el número de cromosomas, en la mayoría de las ocasiones la única respuesta que podemos darles es "no lo sabemos". No lo sabemos porque no tenemos información alguna que haga posible la evaluación de los riesgos de repetición en un nuevo hijo e, incluso, en los hijos de sus hijos sanos si los tienen. Por ejemplo, en una ecografía prenatal de una mujer embarazada, se detectan en el feto malformaciones en el corazón, los riñones, las extremidades y, posiblemente también en los ojos (aunque no esté muy claro en la ecografía). Tras la información a la pareja de las alteraciones del feto, incluso, se le puede indicar que por la gravedad de las mismas, si el niño llega a nacer, posiblemente muera en los primeros días de vida, y la pareja decide hacer una IVE, de la que no se obtiene dato alguno. Varios meses después, preguntan si el problema de su primer embarazo se puede repetir en otro, porque quieren tener un hijo, y no podremos responder a su pregunta. La razón es que las alteraciones detectadas en la ecografía pueden ser producidas por multitud de factores génicos (por mutaciones de muchos genes diferentes), y por muchas y distintas alteraciones cromosómicas, como también por muchos agentes ambientales. Además, cada uno de esos factores implica riesgos diferentes, que pueden ir desde prácticamente ningún riesgo añadido al que tiene toda la población (alrededor del 6% para cualquier tipo de alteración del desarrollo), hasta riesgos de un 25%, un 50% e, incluso en ciertos casos, cercano al 100%.

No establecer el diagnóstico etiológico supone también no poder ofrecerles en los siguientes embarazos, la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal dirigido, ni diagnóstico pre-implantación en los casos en los que ya se puede llevar a cabo. Tampoco medidas de prevención primaria para disminuir el riesgo de que se altere el desarrollo embrionario y fetal.

Por otra parte, hay que considerar que, para ciertos tipos de alteraciones que se detecten en el diagnóstico prenatal, no son necesarios estudios extremadamente complejos, sino que con una técnica sencilla y disponible en todos los hospitales (como es una radiografía) se puede llegar a un diagnóstico. Un ejemplo real puede ilustrar este aspecto. En una mujer embarazada, al realizar la ecografía morfológica (alrededor de la 18-20ª semana de gestación) se detectó que el feto tenía "un marcado acortamiento de las cuatro extremidades y tórax estrecho", por lo que se decidió realizar una IVE. Por suerte, en este caso, se realizó una radiografía al producto de la IVE, donde se pudieron observar unas alteraciones esqueléticas muy características (Figura 1), que llevaron a sospechar que se trataba de una osteogénesis imperfecta, y más concretamente el tipo II de esta patología. A partir de esta información, ya se pudo poner en marcha la realización de estudios moleculares específicos encaminados a determinar el subtipo concreto, para ofrecer una adecuada información a los padres junto con las posibilidades diagnósticas existentes para futuras gestaciones. Si no se hubiera realizado esa radiografía, a lo más que se habría podido llegar es a la consideración de que el feto podría presentar una condrodisplasia; pero no se habría sabido de qué tipo era, ni su modelo de herencia si es que se encontrara definido. Por tanto, no se habría podido ofrecer una buena información y ayuda a esos padres.

FIGURA 1. Estudio radiológico de un caso de IVE en el que se detectó prenatalmente "marcado acortamiento de las cuatro extremidades y tórax estrecho".

EXPERIENCIA DEL ECEMC

Ya en el año 1987, en el ECEMC se planteó la posibilidad de registrar los datos sobre las IVE realizadas por defectos congénitos en los hospitales participantes en el estudio. El objetivo era doble; por un lado, configurar un registro lo más completo posible de los casos con alteraciones del

desarrollo prenatal[4-9] y, por otro, intentar obtener la máxima información (siguiendo los protocolos del ECEMC), para evitar los problemas ya comentados. Sin embargo, constituir ese registro de casos de IVE por anomalías congénitas, no fue fácil ni ha estado exento de dificultades, incluso en la actualidad. Dificultades derivadas, fundamentalmente, de esa inexistencia de un protocolo general, pero también del hecho de que la inmensa mayoría de las IVE se realizan en centros privados, y que las pocas que se hacen en hospitales de la red sanitaria pública, raras veces son estudiadas para llegar a un diagnóstico etiológico.

A pesar de esas dificultades, los médicos participantes en el ECEMC, han tratado de recoger los máximos datos posibles de las IVE, aunque generalmente sólo tienen acceso a conocer la malformación (o malformaciones) detectadas por la ecografía, algún dato demográfico recogido a efectos estadísticos[3] y, con suerte, una confirmación anatomopatológica de las alteraciones detectadas por ecografía. Aún así, los médicos de unos pocos hospitales que participan en el ECEMC, han podido recoger en los casos de IVE por defectos fetales, casi la totalidad de los 312 datos que incluyen los protocolos del ECEMC. Por tanto, al menos en éstos y alguno de los otros casos de IVE hemos podido llegar a un diagnóstico etiológico. Así, de las 1.948 IVE por defectos congénitos registradas por el ECEMC desde 1987, se ha llegado a ese diagnóstico en 907 casos, lo que representa el 46,56% del total de IVE registradas. Como se puede observar en otro capítulo de este Boletín[2] es un porcentaje muy similar al registrado en los recién nacidos.

DIRECTRICES A SEGUIR TRAS LA DETECCIÓN PRENATAL DE DEFECTOS EMBRIONARIOS O FETALES

Tras 33 años de experiencia en la investigación sobre el diagnóstico etiológico de los defectos congénitos, en el ECEMC creemos que es necesario el establecimiento de un protocolo mínimo de actuación para las IVE por defectos fetales. Consideramos que, en las parejas a las que tras el diagnóstico prenatal ecográfico se les informa que el feto presenta defectos congénitos y deciden una IVE, la acción médica no debe limitarse a proporcionarles las vías para la mera interrupción de la gestación. Como mínimo, es necesario indicarles los distintos pasos que es preciso seguir para poder informarles de las causas de esas alteraciones (en la medida de lo posible), si pueden repetirse en otros embarazos y, en tal caso, las medidas existentes para reducir el riesgo de que se repita.

En una forma sintética, y basada en la amplia experiencia del grupo del ECEMC ofrecemos una Guía (que no llegamos a considerar como protocolo) de pautas mínimas en los casos en que se plantea una IVE por alteraciones del desarrollo embrio-fetal.

GUÍA DE MÍNIMOS QUE SE DEBE SEGUIR ANTE EL DIAGNÓSTICO PRENATAL DE DEFECTOS FETALES

Cuando el diagnóstico prenatal detecta alteraciones fetales, se ha de informar a los padres y responder a sus preguntas sin tratar de influir en la decisión que ellos han de tomar; todo lo más que se puede hacer es ayudarles en esa decisión respondiendo con claridad a sus dudas, sin dejarse influir por lo que uno piensa que haría. Posteriormente, si la pareja decide realizar una IVE, se les debe explicar con detenimiento la importancia que tendrá para ellos que autoricen la recogida de datos y los análisis que se especifican en las pautas siguientes. Porque es la única forma por la que se podría (aunque sólo en el 45-50% de los casos) llegar a un diagnóstico etiológico y, por tanto, a establecer los riesgos de repetición. Para ello, es esencial explicarles por qué esos estudios pueden ser un beneficio para ellos cuando decidan tener un hijo, y también para sus hijos anteriores si los hubiere. De esta forma, estarán preparados para decidir si quieren autorizarlas y firmar el correspondiente consentimiento informado.

La guía de acciones que se propone es la siguiente:

A. Antes de realizar la IVE. Se debe hablar con la pareja para:

- Realizar una anamnesis sobre todos los sucesos ocurridos durante las semanas de gestación (enfermedades maternas y paternas de todo tipo, utilización de fármacos, fiebre alta, hábitos tóxicos, etc.); si ha habido alguna complicación obstétrica (hiperemesis, metrorragia, oligoamnios o polihidramnios); sobre la historia familiar (historial reproductivo, existencia de consanguinidad, otros afectados por defectos congénitos en la familia...). En todos los tipos de exposiciones se debe procurar definir lo más exactamente posible la dosis y el momento de la gestación en que se produjo la exposición.
- Si fuera posible, se podría extraer líquido amniótico antes de realizar el aborto, con objeto de hacer un estudio cromosómico del feto, independientemente de que también se obtengan luego muestras del mismo.

B. En la sala de partos o el quirófano:

Tras la extracción fetal, y tanto si se pudo extraer líquido amniótico como si no se pudo, se tomará una muestra de 3-5cc. de sangre estéril intracardíaca y/o de cordón umbilical, que debe ser depositada en un tubo heparinizado, y, sin congelar, enviarlo a la mayor brevedad posible al Servicio de Genética correspondiente (o al del ECEMC, para los hospitales que participan en el Programa), o bien conservarla a 4ºC hasta su envío al laboratorio (que no debe retrasarse más de 24 horas), para estudio citogenético de alta resolución (de alrededor de 850 bandas).

C. En Anatomía Patológica:

1. Cuando el feto, o los restos fetales, placenta y membranas se reciben en el servicio de Anatomía Patológica, se debe iniciar su estudio lo más pronto posible, y sin previa congelación, para que las muestras que se han de recoger sean útiles para el estudio citogenético. Los datos necesarios para que se pueda llegar a establecer un diagnóstico etiológico, son los siguientes:
   - El análisis morfológico debe ser tan completo como se pueda, para detectar todas las alteraciones del desarrollo que pudiera presentar el feto, y no enfocarlo sólo en los defectos que se detectaron prenatalmente.
   - Realizar medición de todos aquellos parámetros que sean susceptibles de ser medidos, para que puedan ser comparados con los valores normales.
   - El estudio anatomopatológico debe incluir el cordón umbilical, la placenta y las membranas extraplacentarias.
   - En la exploración externa, se han de describir también los defectos menores (si existen), que son indicadores de un desarrollo embrionario/fetal alterado, y muy importantes para el diagnóstico de ciertos síndromes.
   - Se deben tomar fotografías clínicas, tanto generales como de detalle de los distintos defectos.
   - Realizar un estudio radiológico completo que permita examinar todo el esqueleto. En estos casos, se tiene la ventaja de que no existe la limitación de la dosis de radiación impuesta por el riesgo que comporta en individuos vivos.
   - Es importante realizar el estudio anatómico de todas las vísceras, incluyendo toma de muestras para estudio histológico y bacteriológico, así como para el estudio genético, como se describe en el punto siguiente.

2. Durante el estudio de anatomía patológica se obtendrán muestras de distintos tejidos para estudios citogenéticos de alta resolución y obtención de ADN, para estudios moleculares. Aparte de obtener muestras de la piel, riñón, cerebro y cartílago de la unión condrocostal o de plato tibial, también se deberían extraer muestras de los órganos afectados por defectos. Las muestras de cada tipo de tejido se incluirán, por separado, en tubos estériles con Carnoy (3 partes de metanol y 1 parte de acético), y enviarlas al Servicio de Genética correspondiente (o al del ECEMC, para los hospitales que participan en el programa).

D. Conservación de muestras y ADN para investigación sobre las causas:

1. En la actualidad es esencial disponer de ADN para poder llevar a cabo estudios moleculares específicos, para confirmar (o descartar) la existencia de mutaciones en ciertos genes que producen síndromes malformativos. De ahí la necesidad de obtener muestras de sangre y/o tejidos que permitan obtener el ADN.
2. En caso de que no se pueda llegar a un diagnóstico (en la actualidad sólo se llega al mismo en alrededor del 40-45% de los casos con defectos), el que los padres autoricen que se conserve ADN para investigación es muy importante. En este punto, es esencial explicarles, que sólo teniendo la posibilidad de estudiar muestras de ADN de muchos pacientes con los mismos defectos congénitos, se podrá avanzar en el conocimiento de las causas y, también, en encontrar la forma de tratarlas, cuando no de prevenir que se produzcan. Además, esta investigación se hace en forma anónima y conforme a la legislación vigente sobre protección de datos.

E. Utilización de toda esta información:

Toda esta información y muestras se deben enviar al Servicio de Genética (en el ECEMC, al Grupo Coordinador), donde se realizarán los estudios genéticos pertinentes, y se analizará en forma multidisciplinar para establecer un diagnóstico cuando sea posible. En caso contrario, la posibilidad de conservar ADN permitirá llevar a cabo estudios genómicos cuando sea posible, y participar en proyectos de investigación nacionales e internacionales sobre estos problemas. Si de esa investigación se obtienen resultados que pueden ayudar a las familias en las que se realizó la IVE, éstos se comunicarán y explicarán a los padres.

Para finalizar, conviene insistir y subrayar que la inexistencia de un protocolo o guía de datos mínimos, similar a la que se propone, ha generado una carencia de información necesaria para llegar a un diagnóstico de certeza en muchos casos. La consecuencia es que se ha ofertado un servicio que permite a los padres decidir la interrupción de embarazos en los que el feto presente defectos, pero no se ha completado con las acciones médicas necesarias pa-

ra minimizar el sufrimiento derivado de un proceso tan traumático. Analicemos someramente la situación.

Es fácil imaginar (aunque no describir) lo que pueden sentir unos padres cuando se les informa que su bebé no está bien porque presenta ciertos defectos. Además, esta información les sitúa ante una disyuntiva harto difícil, en cualquiera de sus dos soluciones. Por un lado, aceptar el nacimiento de un niño con defectos -de los que los padres pueden no tener una idea clara de lo que representan- y todo lo que conlleva de sufrimiento, dependencia,… Y, por otro lado, aceptar la interrupción de la gestación, que es también una dura decisión. Porque, independientemente de consideraciones morales, éticas o religiosas, es un acto físicamente muy agresivo para la madre, pero también desde el punto de vista psíquico para ambos padres.

Sin embargo, toda esa situación tan dolorosa, no termina una vez realizada la IVE. Tras esa interrupción, los padres tienen que superar un largo periodo de intenso sufrimiento, angustia, dudas…, sin que el sistema que les ha permitido tomar esa difícil decisión, les haya ofrecido ayuda psicológica pautada como parte del protocolo que debería guiar este servicio. Luego, cuando logran superarlo y quieren tener otro hijo, preguntan si se pueden repetir los defectos en un nuevo embarazo; y, en una importante proporción de casos (excluyendo los debidos a las alteraciones cromosómicas numéricas), de nuevo se enfrentan a una respuesta inesperada, ya que la única posible es "no lo sabemos". No haber realizado los estudios indicados en la guía que se propone, ha impedido determinar el tipo de problema y su causa, por lo que nada podemos decir. Y, de nuevo, situamos a esta pareja ante la difícil disyuntiva de decidir tener un hijo sin saber si pueden enfrentarse otra vez a las mismas circunstancias.

Las situaciones descritas en este artículo no son teóricas o especulativas, sino empíricas y basadas en la experiencia vivida en el grupo del ECEMC, al que, a través de diversos medios, han acudido parejas que habían hecho una IVE por defectos, y deseaban saber si tenían riesgo de repetición en otro embarazo. Incluso, parejas a las que acababan de informarles de que el feto tenía defectos y, aunque ya habían tomado la decisión de hacer una IVE, querían información. Tras comentarles la necesidad de estudiar el feto, e indicarles cómo habría que hacerlo, cuando lo intentaron… no lo consiguieron. Algo que se habría evitado si existiera un protocolo.

Como es lógico, y ampliamente conocido, siempre que se decide ofrecer algún tipo de servicio sanitario a la población, se intenta establecer las medidas necesarias (incluso protocolizadas) para que los beneficios (sean físicos o psíquicos) sean mayores que los riesgos (si los hay). Por ello, resulta prioritario que este binomio beneficio-riesgo sea considerado también en las acciones encaminadas a la realización de una IVE por defectos fetales, y se estructure el protocolo correspondiente que garantice el beneficio. Porque la situación actual no representa una buena medida sanitaria en tanto que no ayuda a evitar el sufrimiento, ni a evitar la repetición del problema en otros embarazos.

Referencias

1. Boletín Oficial del Estado. Nº 166. Sección I. Pág. 22041. Referencia o14138. Acceso: http://www.boe.es/boe/dias/1985/07/12/pdfs/A22041-22041.pdf
2. Bermejo E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Análisis de los datos del registro del ECEMC en el período 1980-2008. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2009;V(8):64-91. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_08.pdf
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. Interrupción Voluntaria del Embarazo. Datos definitivos correspondientes al año 2007. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2008.
4. Martínez-Frías ML. Propuesta del Comité de Epidemiología de la SIADP. Creación en España de un registro nacional de interrupciones voluntarias del embarazo por malformaciones congénitas. Prog Diagn Pren.1995; 7:198-200.
5. Cragan JD, Khoury MJ. Effect of prenatal diagnosis on epidemiologic studies of birth defects. Epidemiology. 2000; 11(6):695-699.
6. Cragan JD, Gilboa SM. Including prenatal diagnoses in birth defects monitoring: Experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009;85 (1):20-29.
7. Dolk H. Epidemiologic approaches to identifying environmental causes of birth defects. Am J Med Genet C (Semin Med Genet). 2004;125C: 4-11.
8. Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, Bérubé A, Yang Q, Liu S, Krewski D. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008; 11(5-6):373-517.
9. National Birth Defects Prevention Network (NBDPN) (2004): Guidelines for conducting birth defects surveillance. Sever LE, ed. National Birth Defects Prevention Network, Inc. Atlanta GA.

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

M. L. Martínez-Frías[1,2,3], E. Bermejo[1,3,4]

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

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

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

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

Summary

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

In this chapter, the information gathered by ECEMC between January 1980 and December 2008 has been analysed. It corresponds to 2,463,134 consecutive newborn infants surveyed, among which 37,545 (1.52%) presented congenital defects detected during the first 3 days of life. When these were distributed by clinical presentation, all the groups showed a statistically significant diminishing trend since the base period, mainly attributable to the impact of termination of pregnancy after the diagnosis of foetal alterations. The distribution by clinical presentation was specifically analysed for 17 congenital defects which are usually monitored, this information being useful in the field of prenatal diagnosis. Blastogenic defects showed a statistically significant decrease in the study period, except in the last 6 years, which could be due to the influence of the immigrant population. All the infants registered were distributed by the causes of the defects, and those with syndromes were also distributed by etiology and frequency in the ECEMC data. Moreover, all infants with congenital defects were distributed by the organic system or area affected, and presented in 3 periods of time.

Given the increase in the immigrant population in our country, the distribution of all infants with congenital defects by ethnic group is shown, with whites being distinguished as native or foreigner. This distribution by ethnic group is important for designing specific campaigns for prevention, education and information, according to their real needs. When analysing some selected defects in those groups, with respect to the group of native whites, a lower percentage of cases with neural tube defects was found among blacks; a higher percentage of cases with cardiovascular defects was registered among blacks, gipsies and arabs; a lower percentage of cases with hypospadias was observed among blacks and indoamericans, and a higher percentage of cases with postaxial polydactyly was found among blacks.

This data provides useful information for identifying defects for which the gene frequencies of the native population could be modified by immigration, as well as to define specific needs of the different ethnic groups in Spain.

Introducción

Cuando hace 33 años iniciamos la andadura del ECEMC como grupo multicéntrico y multidisciplinar de investigación sobre defectos congénitos, el objetivo final no sólo era el de identificar las causas de las distintas alteraciones del desarrollo embrionario y fetal para llegar a un diagnóstico, sino también el de utilizar el conocimiento científico derivado de la investigación para **establecer medidas de prevención primaria**. Es decir, medidas que protejan el desarrollo prenatal y propicien que el niño nazca sano. Sin embargo, los distintos niveles de conocimientos derivados de esa investigación conjunta, aunque en sí mismos no fueran suficientes para alcanzar el objetivo final, han supuesto también una importante aportación para la práctica clínica. Aportación que hoy se encuadra en lo que se viene denominando **acción translacional**; una acción que en el ECEMC, y desde hace varios lustros, viene resultando rápida y eficaz, ya que es realizada por un grupo en el que los médicos que participan en el programa son también los que pueden utilizar en su actividad clínica diaria los resultados obtenidos. Esto está siendo posible, porque junto con la larga experiencia en años de investigación, el grupo ha sabido ir incorporando las nuevas tecnologías y los nuevos conocimientos que se han ido produciendo, tanto en los aspectos dismorfológicos, genéticos y citogenéticos, como más recientemente en los moleculares.

Por todo esto, los diferentes aspectos de la acción translacional –que se incluyen en distintos artículos de este Boletín- abarcan el diagnóstico clínico, citogenético, y mole-

cular en ciertos casos, así como el pronóstico y la elaboración de guías anticipatorias cuando ello es posible. Además, se analiza si existe, o no, riesgo de repetición en otros miembros de la familia.

A lo largo de los años, en este capítulo del Boletín se ha venido exponiendo el análisis clínico de los datos acumulados, incluyendo los correspondientes a los datos registrados durante el año anterior al de publicación de cada nuevo número. La metodología que se sigue en el ECEMC para el análisis y evaluación individualizada de cada niño recién nacido con alteraciones del desarrollo incluidas en la denominación de "defectos congénitos" (Cuadro 1), se expuso ampliamente en este mismo capítulo del Boletín del año pasado1, junto con un esquema de flujo de dicho análisis que incluía también los distintos grupos de niños con defectos, y la importancia de esos grupos para la investigación de sus causas. Los Boletines del ECEMC de los últimos años, se pueden consultar libremente en la Web de la Biblioteca Virtual en Salud del Instituto de Salud Carlos III (http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf), accediendo al de los años anteriores cambiando 07 por el año que nos interese, (05, 06…). Por tanto, vamos a modificar la presentación de este capítulo del Boletín del ECEMC.

Así, este artículo va a ser reducido, fundamentalmente en cuanto a los comentarios de las diferentes tablas y gráficas, ya que son auto-explicativas y mantienen siempre la misma estructura. El resto de apartados serán reducidos también a los aspectos más necesarios para la comprensión del análisis y los resultados. No obstante, si en un determinado análisis se observara algo diferente a las tendencias que se vienen detectando en los últimos años, se haría un comentario específico. Igualmente, se comentará cualquier aspecto novedoso que haya surgido de la investigación en esta área durante el último año. De hecho, el año pasado se incluyeron una serie de tablas nuevas relativas a la población inmigrante y las diferentes etnias que, por su importancia, hemos ampliado este año y, posiblemente, sea un apartado fijo y en expansión en los años siguientes.

Material

Población estudiada:

El total de la información que se incluye en este capítulo, corresponde a 2.463.134 recién nacidos consecutivos correspondientes al periodo comprendido entre enero de

CUADRO 1.
DEFINICIONES EN DISMORFOLOGÍA[1-4]

Defectos Congénitos: Incluyen cualquier alteración del desarrollo embrionario o fetal, sean físicas, psíquicas, funcionales, sensoriales o motoras. Por tanto, no todos los defectos congénitos van a ser detectables al nacimiento, sino que muchos lo serán durante los primeros meses y años de vida.

Malformaciones Congénitas: Se refieren a las alteraciones morfológicas intrínsecas al propio desarrollo embrionario. Éstas pueden presentar distintas manifestaciones, como:

a) Alteración de la forma o estructura física normal de un órgano o parte corporal (labio leporino, anotia, tetralogía de Fallot, sindactilia…)
b) Alteración patológica del tamaño normal, tanto por exceso como por defecto, de un órgano o parte corporal (microcefalia, macrocefalia, macrodactilia…)
c) Alteración de la localización de un órgano o parte corporal (dextrocardia, ectopia renal…)

Deformaciones: Son alteraciones de la forma de distintas estructuras corporales (y por tanto físicas), pero que no son alteraciones intrínsecas del propio desarrollo embrionario, ya que éste fue normal. Sin embargo, posteriormente, durante el periodo fetal (la mayoría de las veces) esas estructuras bien desarrolladas, se deforman por la acción de fuerzas mecánicas. Estas deformaciones pueden ser de origen intrínseco al propio feto (i.e. si hay una grave malformación del sistema nervioso central, el feto no se moverá, y los miembros presentarán deformaciones y rigidez articular), pero también por causas externas (por anomalías uterinas, como útero bicorne, por pérdida de líquido amniótico…)

Disrupciones: Al igual que las anteriores, son defectos físicos, pero no se producen por una anomalía intrínseca del desarrollo del embrión, ya que las diferentes partes y órganos se formaron bien, pero durante el periodo fetal, se destruyen. Las causas son de muy diversos tipos, pero la patogenia que da lugar a la destrucción (disrupción) es siempre consecuencia de una drástica reducción del aporte sanguíneo, por lo que el órgano, o parte corporal afectada, se necrosa y puede llegar a desaparecer. Esto hace que, si ocurre durante las primeras fases del desarrollo fetal, sea muy difícil de distinguir de una verdadera malformación. Sólo cuando el proceso se produce muy avanzado el embarazo, pueden persistir zonas de necrosis que permitan su identificación.

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

1980 y diciembre de 2008. Entre esos nacimientos, se ha identificado un total de 37.545 niños que presentaban defectos congénitos mayores o menores detectados durante los 3 primeros días de vida (1,52%). La actualización de los datos del registro se realiza permanentemente, y si en alguno de los niños registrados se identificara posteriormente algún otro defecto que no se incluyó en la primera descripción, se le añade cuando se identifica.

Métodos

Definición de los Grupos étnicos e Inmigrantes.

El grupo étnico de los niños se determina por la existencia de algún abuelo que sea de un grupo diferente al blanco, y este último cuando los cuatro abuelos son blancos. Por otra parte, los recién nacidos se consideran hijos de inmigrantes, cuando uno, o los dos, padres del niño han nacido fuera de España.

Metodología de análisis estadístico:

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

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

Resultados

1. Análisis por tipo de presentación clínica

En la Tabla 1 se distribuyen los recién nacidos con defectos congénitos en los tres grandes grupos de presentación clínica (Cuadro 2). Las tres proporciones son casi idénticas a las del año pasado. En la Gráfica 1, se muestra la distribución secular de estos tres grupos más el de síndrome de

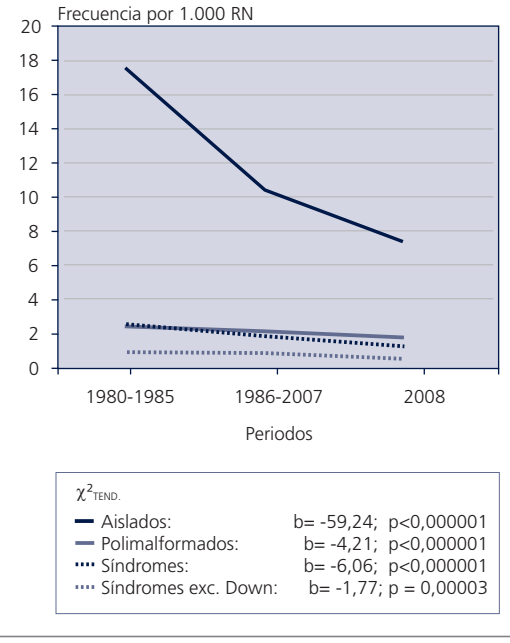
TABLA 1

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

	PERIODO 1980 - 2008	
GRUPOS	*Nº*	*%*
Aislados	27815	74,08
Polimalformados	5023	13,38
Síndromes	4707	12,54
TOTAL NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS	**37545**	**100.-**

GRÁFICA 1

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



BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 8, 2009. ISSN: 0210-3893

CUADRO 2.
GRUPOS CLÍNICOS DE NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS[4]

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

Polimalformados: Son niños que presentan varios defectos congénitos afectando a sistemas u órganos distintos, cuyo conjunto no se corresponde con algún síndrome, o una causa conocida.

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

Secundarios: Se refiere a aquellos defectos que, en realidad no son alteraciones primarias (o intrínsecas) del desarrollo de una estructura corporal, sino que se producen como consecuencia de la presencia de un defecto primario. Este defecto es la auténtica, y única, alteración intrínseca del desarrollo. Por ejemplo, una ausencia de parte distal de un brazo producida por una malformación vascular (defecto primario). Esta malformación va a impedir el flujo sanguíneo a la extremidad, y como consecuencia se producirá una necrosis y posterior amputación prenatal de esa estructura que estaba bien desarrollada.

TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS, POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA (AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES). PERIODO: 1980 - 2008

MALFORMACIÓN	AISLADOS(a)		SECUNDARIOS		POLIMALFORMADOS		SÍNDROMES		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	(b)
Anencefalia	288	87,5	1	0,3	36	10,9	4	1,2	329
Espina bífida	503	76,4	0	0,0	122	18,5	33	5,0	658
Encefalocele	51	36,7	0	0,0	56	40,3	32	23,0	139
Hidrocefalia	165	18,6	167	18,8	345	38,9	209	23,6	886
Anoftalmía o microftalmía	47	11,5	5	1,2	221	54,3	134	32,9	407
Anotia/Microtia (c)	205	57,9	0	0,0	116	32,8	33	9,3	354
Fisura paladar	512	47,4	185	17,1	253	23,4	131	12,1	1081
Labio leporino ± fis. paladar	941	73,2	1	0,1	217	16,9	127	9,9	1286
Atresia/estenosis de esófago	246	52,0	0	0,0	178	37,6	49	10,4	473
H. diafragmática	273	65,9	0	0,0	117	28,3	24	5,8	414
Atresia/estenosis de ano/recto	228	43,6	1	0,2	244	46,7	50	9,6	523
Hipospadias	3261	88,3	0	0,0	364	9,9	70	1,9	3695
Onfalocele	109	45,6	0	0,0	80	33,5	50	20,9	239
Gastrosquisis	107	93,9	0	0,0	7	6,1	0	0,0	114
Reducción extremidades	717	50,3	3	0,2	456	32,0	249	17,5	1425
Defecto de la pared corporal (d)	7	18,9	0	0,0	30	81,1	0	0,0	37
Agenesia renal bilateral	46	52,9	0	0,0	37	42,5	4	4,6	87

(a): Aislados: Si el defecto considerado es el único que presenta el R.N., o se acompaña de un defecto menor, o de otros secundarios a él.
(b): Todos los casos con el defecto. Los porcentajes están calculados sobre este total.
(c): Anotia/Microtia con atresia o estenosis del conducto auditivo.
(d): Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".

Down separado del resto de síndromes. Al igual que en años anteriores todos los grupos muestran una tendencia de disminución de las frecuencias desde el periodo base (el anterior a la posibilidad legal para realizar en España una interrupción voluntaria del embarazo-IVE- por defectos fetales), que es estadísticamente muy significativa; su principal causa se considera que es consecuencia del impacto de las IVE de ciertos fetos con defectos.

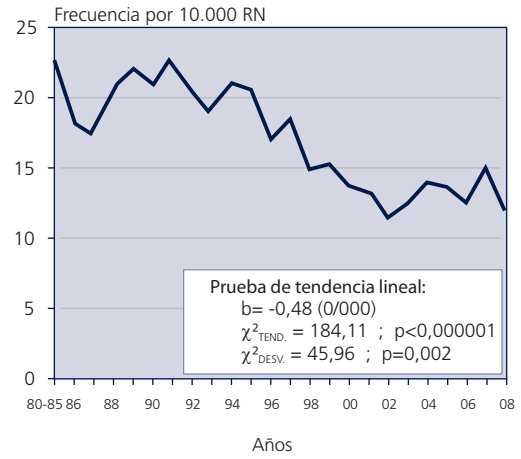
En la Tabla 2, se distribuyen los 17 defectos congénitos que habitualmente se vienen estudiando[1], por su presentación clínica en los tres grupos establecidos, más uno denominado **Secundarios** (Cuadro 2). En esta tabla, se ofrece la frecuencia con la que cada uno de esos 17 defectos se presenta asociado o no a otros defectos en el mismo niño, es un defecto secundario, o se presenta en un síndrome reconocible. Esta información es de gran utilidad para el **diag-**

nóstico prenatal, ya que cuando se identifica uno de estos defectos, saber la frecuencia con la que se presenta aislado en el niño o asociado a otras alteraciones, orienta sobre la necesidad de realizar un examen más detallado. Además, para determinar si el defecto detectado pudiera ser secundario a otro mediante la búsqueda del defecto primario. De esta forma se podrá realizar una mejor evaluación diagnóstica, pronostica y de información a la pareja.

2. Evolución secular por tipo de presentación clínica

En las Gráficas 2 se muestra la distribución secular del total de defectos y malformaciones congénitas más graves, porque son las que mejor se detectan en el diagnóstico prenatal. Estas se producen durante el periodo de formación de los primordios de todos los órganos, que corresponde a las cuatro primeras semanas del embarazo contando desde la fecundación (o seis semanas contando desde el primer día de la última regla). A las alteraciones producidas en este periodo se las llaman **blastogénicas**, y a las que ocurren durante las siguientes cuatro semanas **organogénicas**, porque se producen en el periodo durante el que se desarrollan los distintos órganos, cuyos primordios se formaron en el periodo anterior. Aunque la distribución de la frecuencia (Gráfica 2) muestre una tendencia decreciente y estadísticamente muy significativa, no se ajusta a una recta, como indica la ji-cuadrado de desviación. La aparente subida de la frecuencia en los últimos 6 años, podría ser consecuencia de los nacimientos de la población inmigrante. Esta población, aparte de que puede tener costumbres socioculturales distintas, por lo general tiene un menor control médico de los embarazos (pueden no acudir al médico durante los mismos), y suelen tener una situación socio-sanitaria peor. Esto puede dar lugar a un incremento de frecuencia de defectos congénitos en relación con la población autóctona.

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



3. Análisis etiológico

Los resultados del análisis etiológico de los recién nacidos con defectos congénitos de la base de datos del ECEMC en el periodo que se está analizando, presentan pocas variaciones en relación a los obtenidos en los últimos años. Así, en la Tabla 3, se muestra la distribución de los 37.545 recién nacidos con defectos congénitos según las diferentes categorías de causas (Cuadro 3), junto con el grupo considerado de causa desconocida. Los resultados son prácti-

TABLA 3

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

	PERIODO 1980 - 2008	
CAUSAS	*Nº*	*%*
GENÉTICA		
Autosómica dominante	2015	5,37
Autosómica recesiva	670	1,78
Gen contiguo-microdeleción	90	0,24
Sínd. Secuencias repetitivas de ADN	19	0,05
Otras etiologías génicas	1590	4,23
Cromosómica	3303	8,80
Total de causa genética	**7687**	**20,47**
AMBIENTAL		
Alcohol	45	0,12
Diabetes	62*	0,17
Infecciones	34	0,09
Medicamentos	78*	0,21
Otros factores ambientales	257	0,68
Total de causa ambiental	**475***	**1,27**
MULTIFACTORIAL	7721	20,56
CAUSA DESCONOCIDA	21662	57,70
GRAN TOTAL	**37545**	**100.-**

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

CUADRO 3.
GRUPOS DE CAUSAS CONOCIDAS

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

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

Cromosómica: Incluye todos los síndromes producidos por cualquier tipo de alteración de los cromosomas, sea en el número o en su estructura, siempre que se puedan detectar por técnicas citogenéticas de alta resolución (cromosomas de 850 bandas)

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

Multifactorial: Generalmente se refiere a malformaciones, o defectos, de presentación aislada (espina bífida, luxación de cadera, cardiopatías congénitas…), que se producen por interacción entre una serie importante de genes y muchos factores ambientales.

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

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

No obstante, es seguro que todos los niños incluidos en este apartado, se han producido por alguna de las causas expuestas en este Cuadro, pero que no se pueden identificar, posiblemente porque el número de casos del que disponemos aún no es suficiente para la investigación de sus causas, o porque se necesitan otras técnicas más sofisticadas.

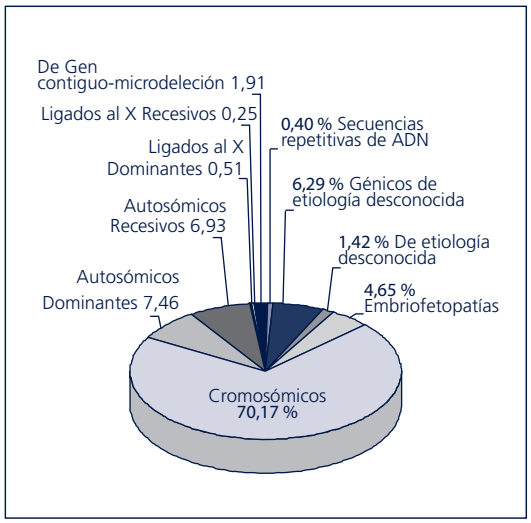
camente idénticos a los mostrados en el Boletín del año pasado, que incluía los datos hasta el año 2007[1].

En la Gráfica 3 se aprecia la distribución de los síndromes por etiología, siendo los resultados iguales a los del año anterior[1]. En las Gráficas 4 a 6, se representan las tendencias a lo largo del tiempo de los síndromes autosómicos dominantes, de los autosómicos recesivos, y de los producidos por factores ambientales (embriofetopatías), respectivamente. La única diferencia significativa con los resultados del año pasado[1], se observa en la frecuencia del total de niños con síndromes dominantes (Gráfica 4), que venía mostrando un descenso que ya ha alcanzado la significación estadística.

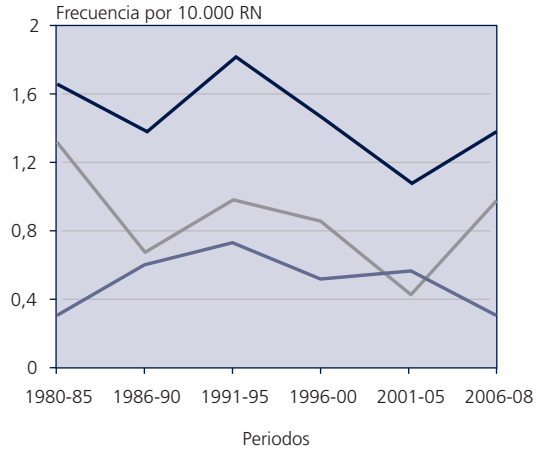
Como viene siendo habitual en esta sección, en las Tablas 4 a 9 se muestra el número de casos de niños que pudieron ser diagnosticados, distribuidos en los distintos tipos etiológicos de síndromes, y en orden decreciente según su frecuencia en el ECEMC. Todas estas tablas siguen un mismo formato, que incluye el nombre del síndrome, su localización génica si se conoce (información obtenida en Julio de 2009 de la base de datos "*On-line Mendelian Inheritance in Man*")[5], seguida por el número de casos registrados y su frecuencia por cada 10.000 nacimientos en nuestra población. La Tabla 8, incluye los síndromes clínicos bien definidos, pero cuya etiología no se conoce, y se diferencia del resto de niños con causa desconocida en que son entidades y síndromes clínicamente reconocibles (Cuadro 3). En la Tabla 9, se muestran las embriofetopatías, y es de destacar que durante el año 2008, se han diagnosticado 5 casos producidos por la diabetes crónica materna, un caso por ingestión materna de alcohol, uno por exposición prenatal a ácido valproico, otro por tratamiento materno combinado de antiepilépticos más benzodiacepinas, y un caso más por tratamiento materno con carbimazol. En algunos de estos casos se podría haber evitado (prevenido) la alteración del desarrollo, como en el causado por el alcohol y el expuesto a carbimazol, si durante el embarazo no se hubieran ingerido bebidas alcohólicas, y se hubiera utilizado el antitiroideo propiltiouracilo en lugar de carbimazol, respectivamente.

La Tabla 10, se incluyó por primera vez en el Boletín del año pasado[1], para agrupar diversos síndromes por su nombre genérico. Esto nos pareció útil porque hay síndromes que clínicamente son iguales en todos los niños afectados pero tienen una etiología génica heterogénea, y viceversa (Cuadro 4). Esto implica que, en las tablas en las que se muestran los casos con síndromes agrupados por sus etiologías (Tablas 4 a 9), niños con el mismo síndrome clínico pueden estar incluidos en tablas diferentes. Sin embargo, en muchos ca-

GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS DIAGNOSTICADOS CON SÍNDROMES SEGÚN SU ETIOLOGÍA (N=4.707 casos)

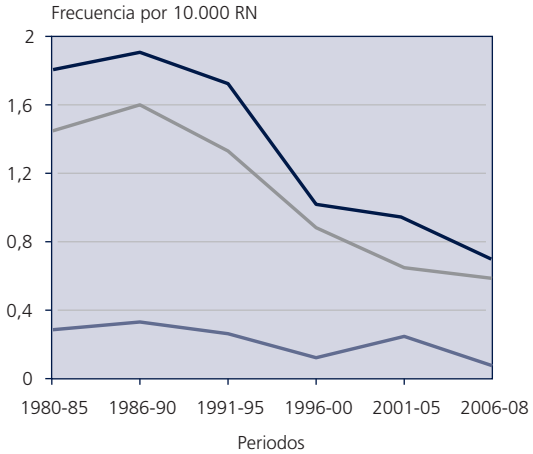


GRÁFICA 4
DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL DE LOS SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES EN EL ECEMC



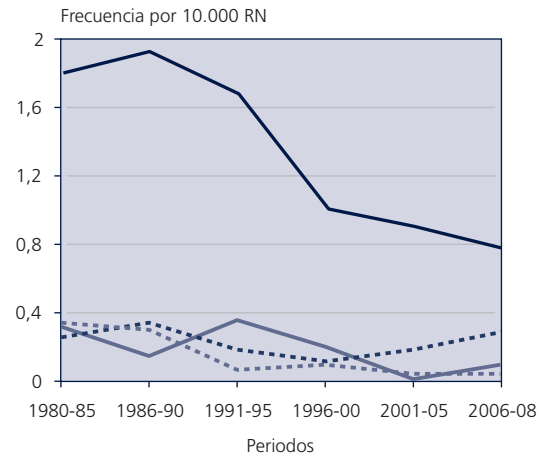
- Total: $\chi^2_{TEND.}$= 6,31; p=0,01; b= -0,12
- En niños con antecedentes familiares del síndrome: $\chi^2_{TEND.}$= 0,00; p=NS
- En niños sin antecedentes familiares del síndrome: χ^2_{Entre} = 21,88; p=0,0006

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



- Total: $\chi^2_{TEND.}$= 31,49 ; p<0,000001; b= -0,26
- En niños cuyos padres tienen algún grado de parentesco: $\chi^2_{TEND.}$= 6,13; p=0,01; b= -0,05
- En niños cuyos padres no son parientes: $\chi^2_{TEND.}$= 30,77; p<0,000001; b= -0,22

GRÁFICA 6
DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL DE LAS EMBRIOFETOPATÍAS MÁS FRECUENTES EN EL ECEMC



- Total: $\chi^2_{TEND.}$= 28,25; p<0,000001; b= -0,20
- Alcohol: $\chi^2_{TEND.}$= 11,19; p=0,0008; b= -0,05
- Diabetes Crónica: $\chi^2_{TEND.}$= 0,53 ; p=NS
- Anticonvulsivantes en politerapia: $\chi^2_{TEND.}$= 16,84; p=0,00004; b= -0,06

TABLA 4

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2008)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Acondroplasia	4p16.3	56	0,227
Síndrome de Crouzon	10q26	24	0,097
Síndrome de Apert	10q26	20	0,081
Síndrome de Treacher-Collins	5q32-q33.1	18	0,073
Síndrome de Adams-Oliver	--	14	0,057
Disostosis cleido-craneal	6p21	11	0,045
Displasia tanatofórica tipo I sin estudio molecular	4p16.3	10	0,041
Síndrome de Townes-Bröcks	16q12.1	10	0,041
Enanismo campomélico	17q24.3-q25.1	9	0,037
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville)	9q34; 12q14; 16p13.3	9	0,037
Síndrome de Waardenburg tipo no determinado	I:2q35; IIA:3p14.1-p12.3; IIB:1p21-p13.3; IIC:8p23; IID:8q11; IIE:22q13; III:2q35	9	0,037
Displasia tanatofórica de tipo no determinado	--	8	0,032
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante)	7q22.1; 17q21.31-q22	7	0,028
Síndrome de Pfeiffer	8p11.2-p11.1; 10q26	7	0,028
Braquidactilia tipo C	20q11.2	5	0,020
Síndrome de Beals	5q23-q31	5	0,020
Síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicantus	T-1:3q23	5	0,020
Síndrome de Greig	7p13	5	0,020
Síndrome de Holt-Oram	12q24.1	5	0,020
Síndrome de Noonan	12q24.1	5	0,020
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A (Gordon)	--	4	0,016
Displasia tanatofórica tipo II sin estudio molecular	--	4	0,016
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,016
Síndrome de Saethre-Chotzen	7p21; 10q26	4	0,016
Acondrogénesis tipo II	12q13.11-q13.2	3	0,012
Braquidactilia tipo B	9q22	3	0,012
Displasia espóndilo-epifisaria dominante	12q13.11-q13.2	3	0,012
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	17q11.2	3	0,012
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II A	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,012
Poliquistosis renal del adulto	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	3	0,012
Síndrome de Freeman-Sheldon (Artrogriposis distal DA2A)	17p13.1	3	0,012
Síndrome de Hay-Wells	3q27	3	0,012
Síndrome de Kingston	--	3	0,012
Síndrome de Marfan (aracnodactilia)	15q21.1	3	0,012
Síndrome de Van Der Woude	I:1q32-q41; II:1p34	3	0,012
Braquidactilia tipo A-1	2q33-q35; 5p13.3-p13.2	2	0,008
Epidermolisis bullosa simple	T-1:8q24; T-2:12q13; 17q12-q21; 17q11-qter	2	0,008
Síndrome de microftalmía-catarata	T-1:16p13.3; T-4:22q11.2-q13.1	2	0,008
Síndrome de Stickler tipo no determinado	T-I:12q13.11-q13.2;T-II:1p21;T-III:6p21.3	2	0,008
Síndrome de Waardenburg tipo I	2q35	2	0,008
Síndrome MMT (Feingold) (microcefalia, fístula traqueoesofágica y alteraciones de manos)	2p24.1	2	0,008
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo no determinado	--	1	0,004
Adisplasia urogenital	10q11.2; 22q13.31	1	0,004
Albinoidismo	--	1	0,004
Atelosteogénesis tipo I	I:3p14.3	1	0,004
Branquio-oto displasia	2:1q31; 3:14q23	1	0,004
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	20q13.11	1	0,004
Discondrosteosis de Leri-Weill	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	1	0,004
Disostosis espóndilo-costal	--	1	0,004
Displasia de Kniest	12q13.11-q13.2	1	0,004
Displasia tanatofórica tipo I con mutación K650E (correspondiente a displasia tanatofórica tipo II)	4p16.3	1	0,004
Displasia tanatofórica tipo I con mutación R248C	4p16.3	1	0,004
Enfermedad de Rendu-Osler tipo 2	12q11-q14	1	0,004

(Sigue)

TABLA 4 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2008)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Epidermolisis bullosa simple tipo II (Koebner)	17q12-q21; 12q13	1	0,004
Eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa	12q13; 17q21-q22	1	0,004
Ictiosis vulgar o simple	1q21	1	0,004
Pseudoartrosis de clavícula	--	1	0,004
Síndrome branquio-óculo-facial	6p24	1	0,004
Síndrome branquio-oto-renal	8q13.3	1	0,004
Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC)	7q34	1	0,004
Síndrome de Aase	19q13.2; 8p23.3-p22	1	0,004
Síndrome de afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcef., inteligencia en el límite (descrito por Martínez-Frías)	--	1	0,004
Síndrome de aniridia tipo I	11p13	1	0,004
Síndrome de aniridia-plus	--	1	0,004
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	--	1	0,004
Síndrome de ectrodactilia + alteraciones ectodérmicas, de tipo no determinado, autosómico dominante	--	1	0,004
Síndrome de exostosis múltiples tipo no determinado	T-I:8q24.11-q24.13; T-II:11p12-p11; T-III*:19p	1	0,004
Síndrome de Gordon (camptodactilia, paladar hendido y pie zambo)	--	1	0,004
Síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar	T-I:3q13.3-q21; T-II:19p13.3; T-III:19q13	1	0,004
Síndrome de Klein-Waardenburg	2q35	1	0,004
Síndrome de Laurin-Sandrow	14q13	1	0,004
Síndrome de mano-pie-genital	7p15-p14.2	1	0,004
Síndrome de Muenke	4p16.3	1	0,004
Síndrome de paquioniquia	T-1,T-2:12q13; 17q12.q21	1	0,004
Síndrome de Proteus	10q23.31	1	0,004
Síndrome de pterigium poplíteo	1q32-q41	1	0,004
Síndrome de Sorsby	22q12.1-q13.3	1	0,004
Síndrome descrito por Hoyme	--	1	0,004
Síndrome descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia)	1q42.2-q43	1	0,004
Síndrome EEC tipo no determinado	T-1:7q11.2-q21.3; T-3*:3q27	1	0,004
Triada de Currarino	7q36	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSOMICOS DOMINANTES		**344**	**1,397**

T: Tipo
*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

sos puede interesar conocer la frecuencia global del total del tipo de síndromes que tengan la misma clínica. El conocimiento de la frecuencia global de los distintos tipos es importante porque son grupos de síndromes que conllevan una gran discapacidad y, en muchos de ellos, dependencia de por vida. En la Tabla 10 podemos observar que la mayoría de los grupos (sobre todo los más frecuentes), mantienen el orden de frecuencia observado en el Boletín anterior[1].

4. Análisis por sistemas afectados

En la Tabla 11, se muestra el total de niños con defectos congénitos del Registro distribuidos por sistema orgánico o área afectados, y por tres periodos de tiempo. Para cada sistema o área se indica el porcentaje que representa con respecto al total de niños con defectos congénitos. De esta forma se pueden determinar cuáles son los sistemas más afectados en cada período. Los distintos sistemas/áreas han sido ordenados por frecuencia decreciente según los datos registrados en el primer periodo, que es el que ofrece las frecuencias base de nuestro país (anterior a la posibilidad legal de hacer una IVE). En la Tabla 11 se observa que, entre los niños con defectos congénitos ha disminuido el porcentaje de casos con afectación del sistema músculo-esquelético y del sistema nervioso, mientras que ha aumentado el porcentaje de casos con afectación del resto de los sistemas

TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2008)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Síndrome adrenogenital	6p21.3	41	0,166
Poliquistosis renal infantil	6p21.1-p12	28	0,114
Síndrome de Meckel-Gruber	T-1:17q23; T-2*:11q13; T-3*:8q21.13-q22.1; T-4:12q21.3	17	0,069
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	11q12-q13	13	0,053
Síndrome de cerebro-hepato-renal (Zellweger)	1q22; 1p36.2; 1p36.32; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22; 12p13.3; 22q11.21	9	0,037
Síndrome de Ellis Van Creveld	4p16	9	0,037
Síndrome de Jeune	15q13	9	0,037
Síndrome de Walker-Warburg	9q31; 9q34.1; 19q13.3; 14q24.3; 22q12.3-q13.1	9	0,037
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR	14q11.2	8	0,032
Síndrome de Fraser (Criptoftalmos)	4q21; 13q13.3	8	0,032
Fibrosis quística (mucoviscidosis)	7q31.2; 19q13.1	7	0,028
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.2-q12;16q24.3; T-III:9p23; T-IV:5p13.3	6	0,024
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva	11p11.2-p11.1	6	0,024
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR)	1q21.1	6	0,024
Disostosis espóndilo-torácica (Jarcho Levin)	T1:19q13	5	0,020
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado	--	5	0,020
Síndrome de Casamassima	--	5	0,020
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr)	--	5	0,020
Condrodisplasia punctata rizomélica recesiva	T-1:6q22-q24; T-2:1q42; T-3*:2q31	4	0,016
Displasia mesomélica tipo Langer	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	4	0,016
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado	1:3p21.3;11q22-q23: 2:--	4	0,016
Hipoplasia pontocerebelosa tipo I	--	4	0,016
Síndrome de Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica)	2q31.1 17q11-qter	4	0,016
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo no determinado	--	4	0,016
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo	5q12.2-q13.3	4	0,016
Enanismo diastrófico	5q32-q33.1	3	0,012
Epidermolisis bullosa tipo II (de la unión), subtipo no determinado	18q11.2;17q11-qter;1q32;1q25-q31;10q24.3;2q31.1	3	0,012
Gangliosidosis GM1	I,II,III:3p21.33	3	0,012
Hipofosfatasia	1p36.1-p34	3	0,012
Ictiosis eritrodérmica no bullosa autosómica recesiva	I:17p13.1; 14q11.2	3	0,012
Síndrome CDG (Defecto congénito de glicosilación) tipo no determinado	1A:16p13.3-p13.2 1B:15q22-qter 1C:1p22.3 1D:3q27 1E:20q13.13 1F:17p13.1-p12 1G:22q13.33 1H:11pter-p15.5 1I:9q22 1J:11q23.3 1K:16p13.3 1L:11q23 1M:9q34.11 1N:15q15.1,3p21.1; 2A:14q21 2B:2p13-p12 2C:11p11.2 2D:9p13 2E:16p 2F:6q15 2G:17q25.1 2H:16q22.1	3	0,012
Síndrome de Peters-Plus	13q12.3	3	0,012
Acidemia metilmalónica	6p21	2	0,008
Anemia de Fanconi tipo no determinado	T-A:16q24.3;T-B:Xp22.31;T-C:9q22.3; T-D1:13q12.3;T-D2:3p25.3;T-E*:6p22-p21; T-F*:11p15;T-G*:9p13;T-I:15q25-q26; T-J:17q22;T-L:2p16.1;T-M:14q21.3;T-N:16p12	2	0,008
Asociación Phaces (Síndrome de Pascual-Castroviejo)	--	2	0,008
Disostosis espondilocostal recesiva de tipo no determinado	I:19q13; II:15q26.1; III:7p22	2	0,008
Hiperglicinemia no cetónica	16q24; 9p22; 3p21.2-p21.1	2	0,008
Ictiosis recesiva de tipo no determinado	I:14q11.2; II:2q34; III:19p13.12; IV:14q11.2,17p13.1	2	0,008
Leprechaunismo	19p13.2	2	0,008
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	2q22	2	0,008
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva	1q42.1	2	0,008

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2009)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Osteogénesis imperfecta tipo II B Autosómica Recesiva	3p22	2	0,008
Síndrome acrocallosal	7p13	2	0,008
Síndrome C (trigonocefalia de Opitz)	3q13.13	2	0,008
Síndrome de Bowen-Conradi	12p13.3	2	0,008
Síndrome de costilla corta-polidactilia descrito por Martínez-Frías	--	2	0,008
Síndrome de Fanconi (Pancitopenia)	16q24.3	2	0,008
Síndrome de Kartagener	9p21-p13	2	0,008
Síndrome de Martínez-Frías (fístula traqueoesofágica, anomalías gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino)	--	2	0,008
Síndrome de Neu-Laxova	--	2	0,008
Síndrome de persist. deriv. müllerianos, linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anom. renales y craneof.)	--	2	0,008
Síndrome de Robinow autosómico recesivo	9q22	2	0,008
Síndrome de Saldino-Noonan	--	2	0,008
Síndrome descrito por Cumming	--	2	0,008
Acidosis láctica	2p11.2	1	0,004
Acondrogénesis tipo I-A	--	1	0,004
Defecto congénito de glicosilación tipo Ij	11q23.3	1	0,004
Dermopatía restrictiva de tipo no determinado Autosómica Recesiva	--	1	0,004
Displasia cifomélica	--	1	0,004
Displasia ectodérmica recesiva de tipo no determinado	--	1	0,004
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama	9q31	1	0,004
Enfermedad de Gaucher (Glicoesfingolipidosis)	I,II,III:1q21	1	0,004
Enfermedad de Niemann-Pick	11p15.4-p15.1; 14q24.3; 18q11-q12	1	0,004
Epidermolisis bullosa distrófica tipo Hallopeau-Siemens	3p21.3; 11q22-q23	1	0,004
Fibrocondrogénesis	--	1	0,004
Glicogenosis tipo II (enfermedad de Pompe)	17q25.2-q25.3	1	0,004
Hipoplasia pulmonar primaria autosómica recesiva	--	1	0,004
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe)	--	1	0,004
Ictiosis tipo feto arlequin	2q34	1	0,004
Miopatía centrotubular	--	1	0,004
Mucolipidosis tipo II (Enfermedad de Leroy)	12q23.3	1	0,004
Mucopolisacaridosis tipo IH (Hurler)	4p16.3	1	0,004
Síndrome COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético)	I:10q11; *II:19q13.2-q13.3; III:13q33; *IV:19q13.2-q13.3	1	0,004
Síndrome de Aicardi-Goutieres	1,5:3p21.3-p21.2; 2:13q14.1; 3:11q13.2; 4:19p13.13	1	0,004
Síndrome de atresia intestinal tipo Apple-Peel, anomalías oculares y microcefalia	--	1	0,004
Síndrome de Bartsocas-Papas (Pterigium poplíteo recesivo letal)	--	1	0,004
Síndrome de Carpenter	6p11	1	0,004
Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen / Smith-McCort	18q12-q21.1	1	0,004
Síndrome de esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos	--	1	0,004
Síndrome de Fryns	--	1	0,004
Síndrome de Johanson-Blizzard	15q15-q21.1	1	0,004
Síndrome de Joubert-Boltshauser	I:9q34.3; II:11p12-q13.3; III:6q23.3; IV:2q13; V:12q21.32; VI:8q21.13-q22.1; VII:16q12.2; VIII:3q11.2; IX:4p15.3	1	0,004
Síndrome de Kaufman-McKusick - Hidrometrocolpos - polidactilia	20p12	1	0,004
Síndrome de Larsen (autosómico recesivo)	--	1	0,004
Síndrome de Mulibrey	17q22-q23	1	0,004
Síndrome de Ritscher-Schinzel	--	1	0,004
Síndrome de Rogers (atresia de esófago+anoftalmía)	3q26.3-q27	1	0,004
Síndrome de Schwartz-Jampel	1p36.1	1	0,004
Síndrome de Shwachman	7q11	1	0,004

(Sigue)

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2008)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Síndrome de "cartilague-hair hypoplasia" (McKusick)	9p21-p12	1	0,004
Síndrome hidroletalus	11q24.2	1	0,004
Síndrome micro	2q21.3	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS		**327**	**1,328**

T: Tipo
*: Herencia autosómica de tipo no determinado.

CUADRO 4.
CONCEPTOS DE HETEROGENEIDAD GÉNICA Y CLÍNICA

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

1. Aquellos síndromes en los que siendo clínicamente idénticos el modelo de herencia puede ser diferente (por ejemplo dominante en unos y recesivo en otros, como ocurre, por ejemplo, en los síndromes de epidermolisis bullosa, ictiosis…). Por tanto, en estos casos sólo con el diagnóstico clínico puede no ser posible conocer el problema genético, ni su riesgo de transmisión. Sobre todo cuando se estudia el primer afectado de la familia.
2. Aquellos en los que distintas mutaciones (que se producen en genes diferentes y localizados en varios cromosomas), producen un síndrome clínico idéntico y con el mismo modelo de herencia. Un ejemplo es el síndrome de Aicardi-Goutieres, que está producido por cinco genes diferentes, pero para los que se ha podido demostrar que participan en los mismos mecanismos patogénicos.

Heterogenidad Clínica: Cuando una misma alteración genética da lugar a síndromes clínicamente distintos (aunque con diferente grado, pudiendo ser muy diferentes o tener menos diferencias). En la actualidad, son varios los síndromes que siendo clínicamente diferentes se sabe que son debidos a la misma alteración génica. Por ejemplo, mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), dan lugar a distintos tipos de enanismos como el acondroplásico, tanatofórico tipo I y II, hipocondroplasia, y SADDAN (**S**evera **A**condroplasia con retraso del **D**esarrollo y **A**cantosis **N**igricans).

(siempre referido al total de niños con defectos congénitos en cada período).

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

Debido al incremento de la población inmigrante que se viene observando en nuestro país, en los últimos años, se han incluido datos sobre este grupo de población en las diferentes secciones del Boletín del ECEMC. Además, dado que ellos aportan grupos étnicos diferentes (Cuadro 5), es cada vez más necesario que en la exposición de los resultados epidemiológicos y clínicos se incluyan análisis específicos para estos nuevos grupos.

Tener en cuenta las distintas etnias de los grupos de inmigrantes en estos análisis es importante por varios motivos. A) Porque en esos grupos, las frecuencias de distintos genes pueden ser diferentes a las de nuestra población[6], lo que se traducirá en variaciones de la frecuencia para ciertos defectos congénitos. B) Porque pueden tener características culturales y sociales diferentes entre los grupos étnicos (como, por ejemplo, alta tasa de consanguinidad y endogamia). C) Porque también difieren en la situación socio-sanitaria, en especial para algunos grupos de inmigrantes de zonas marginales.

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

Por ello, vamos a ampliar este punto sobre las frecuencias de recién nacidos con ciertos defectos congénitos en cada uno de los grupos étnicos que tenemos representados en los datos del ECEMC.

En la Gráfica 7 se muestra la distribución del total de niños con defectos congénitos (incluyendo todos los tipos) por grupo étnico, separando los blancos entre los autóc-

TABLA 6

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2008)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Condrodisplasia de tipo no determinado	--	80	0,325
Síndrome de Brachmann-De Lange	I:5p13.1; II:Xp11.22-p11.21; III:10q25	21	0,085
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2-q13.3	19	0,077
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado)	7q22.1; 17q21.31-q22; 3p22	19	0,077
Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber	8q22.3	19	0,077
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con modo de herencia no determinado	--	16	0,065
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,049
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado)	--	10	0,041
Incontinencia pigmentaria	Xq28	10	0,041
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado	1p34; 3p22; 3p24.1-p22; 7q22.1; 17q21.31-q22	10	0,041
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado	--	9	0,037
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado	--	8	0,032
Albinismo tipo no determinado	--	7	0,028
Síndrome de Cayler con región 22q11.2 no estudiada	--	7	0,028
Artrogriposis múltiple distal	I:9p13.2-p13.1; II:9p13.2-p13.1,11p15.5,17p13.1	5	0,020
Síndrome de Larsen (modo de herencia no determinado)	3p14.3	5	0,020
Síndrome de Opitz-GBBB	22q11.2; Xp22	5	0,020
Condrodisplasia punctata tipo no determinado	--	4	0,016
Displasia ectodérmica tipo no determinado	--	4	0,016
Distrofia muscular de tipo no determinado	--	4	0,016
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	--	4	0,016
Condrodistrofia punteada 2 ligada a X dominante (S. de Conradi-Hünermann)	Xp11.23-p11.22	3	0,012
Displasia espóndilo-epifisaria de tipo no determinado	--	3	0,012
Síndrome de Aicardi	Xp22	3	0,012
Síndrome de Goltz	Xp11.23	3	0,012
Síndrome miopático no definido	--	3	0,012
Síndrome oro-facio-digital I	Xp22.3-p22.2	3	0,012
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	--	2	0,008
Disostosis acrofacial tipo no determinado	--	2	0,008
Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada a X recesiva	Xq12-q13.1	2	0,008
Displasia espóndilo-epi-metafisaria de tipo no determinado	--	2	0,008
Enanismo mesomélico de tipo no determinado	--	2	0,008
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia no determinado)	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,008
Síndrome de Nager	9q32	2	0,008
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	T-1:Xq26; T-2:Xp22; Xp22.3-p22.2	2	0,008
Síndrome óculo-cerebro-renal (Lowe)	Xq26.1	2	0,008
Síndrome pterigium múltiple letal	2q33-q34,2q24-q32	2	0,008
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo	--	1	0,004
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	Xp22.3	1	0,004
Defecto en la cadena respiratoria mitocondrial	--	1	0,004
Disostosis frontonasal acromélica	--	1	0,004
Displasia craneotelenfálica	--	1	0,004
Displasia metatrópica de tipo no determinado	--	1	0,004
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowski)	--	1	0,004
Enfermedad de depósito lipídico de tipo no determinado	--	1	0,004
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) (modo de herencia no determinado), subtipo no determinado	3p21.3; 11q22-q23	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica de tipo no determinado	--	1	0,004
Ictiosis eritrodérmica no bullosa con herencia no determinada	--	1	0,004
Insensibilidad parcial a los andrógenos	Xq11.q12	1	0,004
Melanosis neurocutánea	--	1	0,004
Miopatía miotubular	1:Xq28; 19p13.2,12q21,3p25.3; 2q14	1	0,004
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	--	1	0,004
Síndrome de Aarskog	Xp11.21	1	0,004

(Sigue)

TABLA 6 (Continuación)

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2008)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Síndrome de Cayler sin microdeleción en región 22q11.2	-	1	0,004
Síndrome de Coffin-Siris	--	1	0,004
Síndrome de cutis laxa tipo no determinado	--	1	0,004
Síndrome de Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípico con sordera) tipo no determinado	--	1	0,004
Síndrome de desorganización	--	1	0,004
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo no determinado	I:17q21.31-q22;9q34.2- q34.3;2q31; II:9q34.2- q34.3;III:6p21.3;2q31;IV:2q31;VI:1p36.3- p36.2; VII:5q23;17q21.31- q22;7q22.1;VIII:12p13;X:2q34	1	0,004
Síndrome de Gollop	--	1	0,004
Síndrome de Hallermann-Streiff	--	1	0,004
Síndrome de Kabuki "Make-up"	--	1	0,004
Síndrome de Parkes-Weber	5q13.3	1	0,004
Síndrome de Robinow (modo de herencia no determinado)	--	1	0,004
Síndrome de Silver-Russell	7p11.2; 11p15.5	1	0,004
Síndrome de VATER+Hidrocefalia	10q23.31	1	0,004
Síndrome del pulgar aducto (modo de herencia no determinado)	--	1	0,004
Síndrome FG	1:Xq13; 2:Xq28; 3,5:Xp22.3; 4:Xp11.4	1	0,004
Síndrome oro-facio-digital tipo no determinado	--	1	0,004
Síndrome oto-palato-digital tipo I	Xq28	1	0,004
Síndrome pterigium múltiple no letal	2q33-q34	1	0,004
Variante de síndrome de Adams-Oliver	--	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS		**351**	**1,425**

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

TABLA 7

SÍNDROMES DE GEN CONTIGUO-MICRODELECIÓN, DISOMÍA UNIPARENTAL O IMPRINTING GENÓMICO POR 10.000 RN (1980-2008)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Con estudio molecular*	*Nº.*	*Por 10.000*
Síndrome de Wiedemann-Beckwith	11p15.5; 5q35	4	33	0,134
Espectro velo-cardio-facial (Total)		26	29*	0,118
- con microdeleción en región CATCH-22	22q11.2	22	22**	0,089
- con estudio de la microdeleción negativo	--	4	4	0,016
- sin estudio de la microdeleción	--	0	3	0,012
Síndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3; 22q13	1	13	0,053
Síndrome de Prader-Willi	15q11-q13; 15q12	10	10	0,041
Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3	5	5	0,020
Síndrome de Werdnig-Hoffmann con mutación en 5q	5q12.2-q13.3	2	2	0,008
Síndrome de Williams con microdeleción 7q	7q11.23	2	2	0,008
Deleción del gen RPH3AL y LIS1	17p13.3	1	1	0,004
Síndrome trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion)	8q24.11-q24.13	0	1	0,004
Síndrome de Cayler con microdeleción en región 22q11.2	22q11	1	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES DE GEN CONTIGUO-MICRODELECIÓN, DISOMÍA UNIPARENTAL O IMPRINTING GENÓMICO		**52**	**97**	**0,394**

*: Total de casos con Espectro velo-cardio-facial (incluye los tres grupos siguientes)
**: 16 casos estudiados con Sonda D22S75; 1 caso estudiado con Sonda D22S75 y D22S944; 1 caso estudiado con Sonda D22S75 y TUPLE1; 1 caso estudiado con Sonda TUPLE1; 3 casos sin especificar el tipo de sonda empleada

TABLA 8

SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980-2008)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Síndrome FFU ("femoral, fibular, ulnar defects")	--	16	0,065
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen)	--	7	0,028
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado	--	7	0,028
Artrogriposis múltiple congénita	--	6	0,024
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia	--	5	0,020
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética	--	5	0,020
Síndrome de sobrecrecimiento asimétrico de tipo no determinado	--	4	0,016
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium	--	3	0,012
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn	--	3	0,012
Síndrome FH-UF ("femoral hypoplasia - unusual face")	--	2	0,008
DK focomelia	--	1	0,004
Facomatosis pigmento-queratósica con rabdomiosarcoma	--	1	0,004
Pseudotrisomía 13	--	1	0,004
Síndrome de Barber-Say	--	1	0,004
Síndrome de fusión esplenogonadal	--	1	0,004
Síndrome de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita	--	1	0,004
Síndrome de Marshall-Smith	--	1	0,004
Síndrome de Piepkorn	--	1	0,004
Síndrome de Sturge-Weber	--	1	0,004
TOTAL DE SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA		**67**	**0,272**

CUADRO 5.
RAZONES POR LAS QUE USAMOS EL TÉRMINO "GRUPO ÉTNICO" Y NO RAZA[1]

La palabra **raza**, se utilizaba en Zoología desde hace más de un siglo, para referirse a los grupos en los que se subdividen las especies.

En los seres humanos se empleó para diferenciar caracteres biológicos visibles, como color de la piel y variaciones morfométricas e, incluso, la propia identidad, aunque luego se fue ampliando para tratar de incluir también los genes. Aunque a lo largo del tiempo ha habido grandes discusiones entre antropólogos, biólogos, genetistas, evolucionistas, psicólogos, zoólogos, y otros muchos científicos e intelectuales, no se ha llegado a alcanzar una definición conceptual de raza. Y mucho menos tras la "conceptualización" (perversa) de esa palabra, que quedó patente en los años 40 del siglo pasado y después de la Segunda Guerra Mundial. Es más, ni tras la secuenciación del genoma humano se ha llegado a un acuerdo entre los genetistas moleculares que han discutido este aspecto.

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

tonos y extranjeros. Sin embargo, como los dos grupos de etnia blanca son los más numerosos, con objeto de visualizar mejor la proporción de los otros grupos, en la Gráfica 8, se presenta la misma distribución sólo para los grupos no blancos.

En las Gráficas 9 a 14, se muestra el porcentaje de niños con 6 tipos de defectos congénitos calculado sobre el total de niños con defectos congénitos de cada grupo étnico. Así, en la Gráfica 9 podemos observar que entre el total de niños con defectos congénitos de etnia negra, el porcentaje de casos con defectos del tubo neural (DTN) es significativamente menor que en los grupos de etnia gitana y blanca autóctona. Para el resto de grupos, aunque en la muestra tienen porcentajes diferentes, esas diferencias no son estadísticamente significativas, por lo que sus variaciones se deben posiblemente a los pequeños tamaños de las muestras, como se desprende de la amplitud de los límites de confianza. En la actualidad está ampliamente documentado, y reconocido, que la frecuencia de los DTN presenta grandes variaciones entre las diferentes poblaciones y grupos étnicos[7-8]. En general podemos comentar que los resultados más consistentemente observados se refieren a que

TABLA 9

EMBRIOFETOPATIAS POR 10.000 RN (1980-2008)

	Nº.	*Por 10.000*
Embriofetopatía por diabetes crónica	49	0,199
Embriofetopatía por alcohol	41	0,166
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia)	29	0,118
Embriofetopatía por ácido valproico	28	0,114
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?)	13*	0,053
Embriofetopatía por citomegalovirus	11	0,045
Embriofetopatía por rubeola	8	0,032
Embriofetopatía por sífilis (lúes)	6	0,024
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	4	0,016
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado	4	0,016
Embriofetopatía por toxoplasma	4	0,016
Embriofetopatía por carbamazepina	3*	0,012
Embriofetopatía por difenilhidantoína	3	0,012
Embriofetopatía por mezcla de alcohol, drogas y otros hábitos tóxicos, incluyendo tabaco	3	0,012
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas	3	0,012
Embriofetopatía por carbimazol	2	0,008
Bocio congénito por tratamiento antitiroideo	1	0,004
Embriofetopatía por alcohol y sífilis	1	0,004
Embriofetopatía por ergotamina	1	0,004
Embriofetopatía por hipertermia	1	0,004
Embriofetopatía por litio	1	0,004
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital	1	0,004
Embriofetopatía por varicela	1	0,004
Embriofetopatía por yoduros	1	0,004
Fetopatia por lupus	1	0,004
TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS	**219**	**0,889**

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

TABLA 10

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

	Nº.	*Por 10.000*
Acrocéfalo-sindactilia	66	0,268
Osteogénesis imperfecta	59	0,240
Ictiosis	43	0,175
Epidermolisis bullosa	32	0,130
Poliquistosis renal	31	0,126
Sindrome velo-cardio-facial	29	0,118
Distrofias musculares	24	0,097
Artrogriposis múltiple	23	0,093
Albinismos	14	0,057
Condrodisplasia punctata	13	0,053
Hipoquinesia inespecífica	13	0,053
Síndrome de Waardenburg	11	0,045
Braquidactilia	10	0,041
Miopatía	9	0,037
Síndrome de Cayler	9	0,037
Síndrome oro-facio-digital	9	0,037
Disostosis espóndilo-costal/torácica	8	0,032
Síndrome de costilla corta-polidactilia	8	0,032
Displasia ectodérmica	7	0,028
Displasia espóndilo-epifisaria	6	0,024
Displasia mesomélica	6	0,024
Síndrome de Larsen	6	0,024
Síndrome de Werdnig-Hoffmann	6	0,024
Acondrogénesis	4	0,016
Defecto congénito de glicosilación	4	0,016
Hipoplasia pontocerebelosa	4	0,016
Dermopatía restrictiva	3	0,012
Gangliosidosis	3	0,012
Síndrome de Robinow	3	0,012
Enfermedad de depósito lipídico	2	0,008
Atelosteogénesis	1	0,004
Glicogenosis	1	0,004
Mucopolisacaridosis	1	0,004
Síndrome de exostosis múltiples	1	0,004

las frecuencias de DTN son menores en la etnia negra que en la blanca de diferentes partes del mundo; incluso en individuos de ambos grupos de una misma región (por ejemplo los negros no hispánicos y los blancos no hispánicos de Estados Unidos de Norte América)[7-8]

En relación con los defectos cardiovasculares, en la Gráfica 10 se observa que las etnias negra, gitana y árabe, tienen un porcentaje de recién nacidos con defectos cardiovasculares mayor que en el grupo de blancos autóctonos, siendo esas diferencias estadísticamente significativas. Resultados similares se han observado en diferentes estudios realizados entre distintos grupos étnicos sobre la frecuencia de defectos congénitos cardiovasculares[8-11].

Otro defecto en el que también hemos observado diferencias significativas entre los grupos étnicos analizados es el hipospadias (Gráfica 11). Esas diferencias se refieren a un importante, y estadísticamente significativo, menor porcentaje de hipospadias en niños de etnias negra e indoamericana, en relación a la blanca autóctona. Además, también difiere significativamente el porcentaje observado en

TABLA 11

DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR SISTEMAS AFECTADOS

	1980-1985		1986-2007		2008	
SISTEMA / ÁREA(*)	*Nº.*	*%*	*Nº.*	*%*	*Nº.*	*%*
Musculoesquelético	5183	61,06	14644	52,37	553	50,41
Sistema Nervioso	2169	25,55	7216	25,81	256	23,34
Reproductor	1027	12,10	4221	15,10	162	14,77
Digestivo	377	4,44	1608	5,75	68	6,20
Circulatorio	346	4,08	3334	11,92	177	16,13
Respiratorio	254	2,99	1166	4,17	49	4,47
Excretor	243	2,86	2020	7,22	97	8,84
Metabolismo y Endocrino	94	1,11	481	1,72	23	2,10
Total R.N. con Def.Cong.*	**8488***	**100.-**	**27960***	**100.-**	**1097***	**100.-**

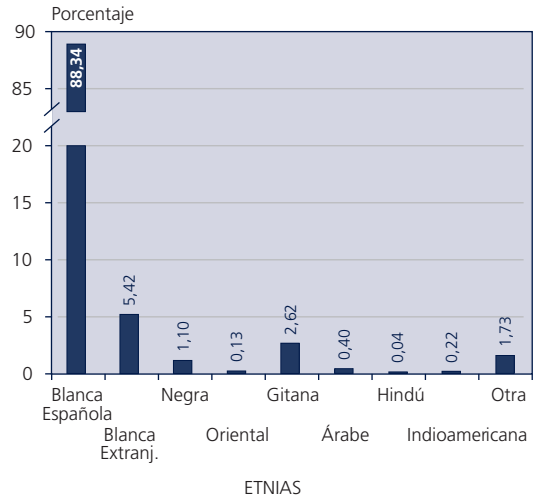
*: Los totales no corresponden a la suma de RN por áreas dentro de cada periodo de tiempo, ya que un mismo RN puede tener varias áreas afectadas.

la etnia gitana en comparación con la blanca autóctona, aunque con un porcentaje muestral mayor que en los otros dos grupos. En estudios realizados en otras poblaciones, también se ha constatado una menor frecu encia de hipospadias en negros, japoneses e indios americanos[8,12-14].

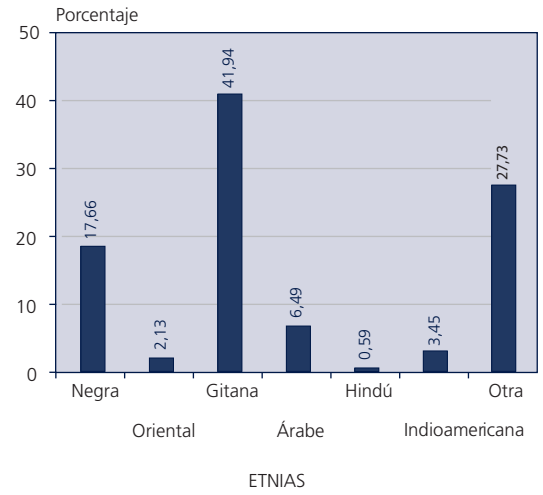
En la Gráfica 12, se muestra el porcentaje de polidactilia postaxial, y en ella se aprecia claramente que la única diferencia estadísticamente significativa es la observada en el grupo de etnia negra. El porcentaje en esta etnia es significativamente mayor que en todos los grupos estudiados con la única excepción del grupo hindú, posiblemente porque su muestra es muy pequeña. De hecho, el porcentaje observado en la etnia negra es un promedio de 7 veces superior al observado en los dos grupos blancos, 5,4 veces al de gitanos, 6,2 veces al de árabes, 5,47 al de indoamericanos, y 3,56 veces al grupo de otras etnias. Esta fuerte relación entre la polidactilia postaxial y el grupo de etnia negra se conoce desde hace más de tres décadas[15-16], y se ha observado también en prácticamente todos los grupos de esta etnia de las poblaciones estudiadas[8,17].

Por último, en las dos gráficas siguientes (Gráficas 13 y 14), se representan los porcentajes de recién nacidos con agenesia renal y hernia diafragmática, respectivamente, en ambos casos con respecto al total de recién nacidos con de-

GRÁFICA 7
DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR GRUPO ÉTNICO DE SUS PADRES

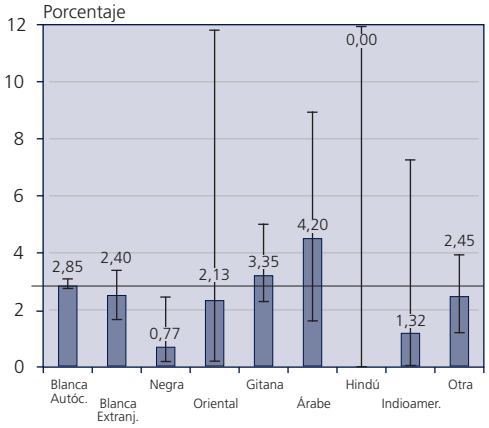


GRÁFICA 8
DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR GRUPO ÉTNICO DE SUS PADRES (EXCLUYENDO BLANCO)



GRÁFICA 9

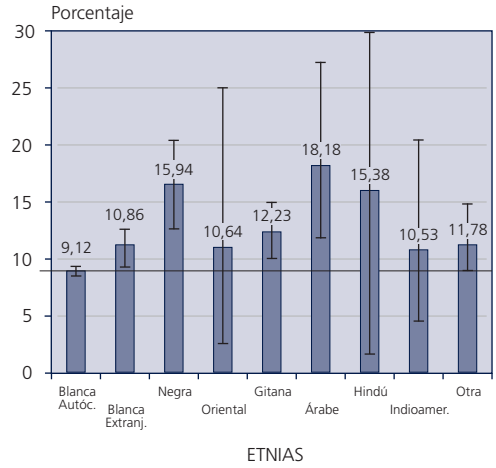
PORCENTAJE DE NIÑOS CON DEFECTOS DEL TUBO NEURAL SOBRE EL TOTAL DE NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS EN CADA TIPO DE ETNIA DEL RECIÉN NACIDO



	Blanca Autóctona	Blanca Extranj.	Negra	Oriental	Gitana	Arabe	Hindú	Indioamer.	Otra
Nº Casos	890	46	3	1	31	6	0	1	15
Total	31206	1916	389	47	924	143	13	76	611

GRÁFICA 10

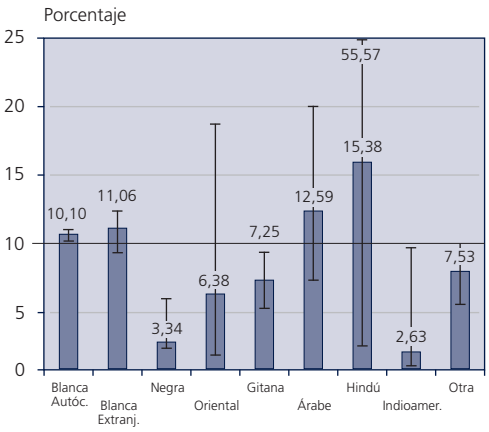
PORCENTAJE DE NIÑOS CON DEFECTOS CARDIOVASCULARES SOBRE EL TOTAL DE NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS EN CADA TIPO DE ETNIA DEL RECIÉN NACIDO



	Blanca Autóctona	Blanca Extranj.	Negra	Oriental	Gitana	Arabe	Hindú	Indioamer.	Otra
Nº Casos	2846	208	62	5	113	26	2	8	72
Total	31206	1916	389	47	924	143	13	76	611

GRÁFICA 11

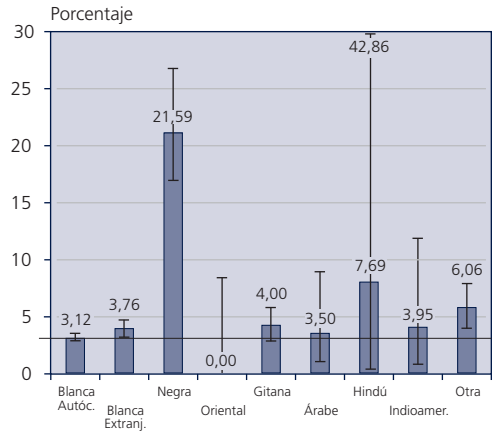
PORCENTAJE DE NIÑOS CON HIPOSPADIAS SOBRE EL TOTAL DE NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS EN CADA TIPO DE ETNIA DEL RECIÉN NACIDO



	Blanca Autóctona	Blanca Extranj.	Negra	Oriental	Gitana	Arabe	Hindú	Indioamer.	Otra
Nº Casos	3153	212	13	3	67	18	2	2	46
Total	31206	1916	389	47	924	143	13	76	611

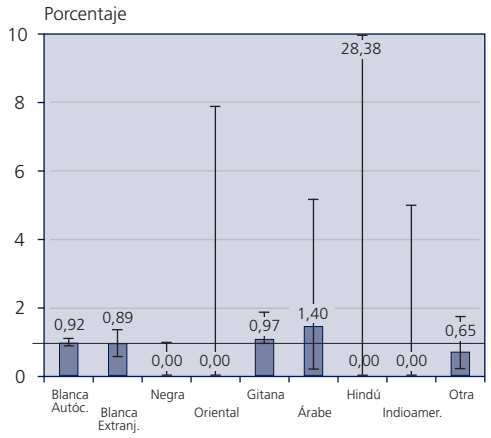
GRÁFICA 12

PORCENTAJE DE NIÑOS CON POLIDACTILIA POSTAXIAL SOBRE EL TOTAL DE NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS EN CADA TIPO DE ETNIA DEL RECIÉN NACIDO



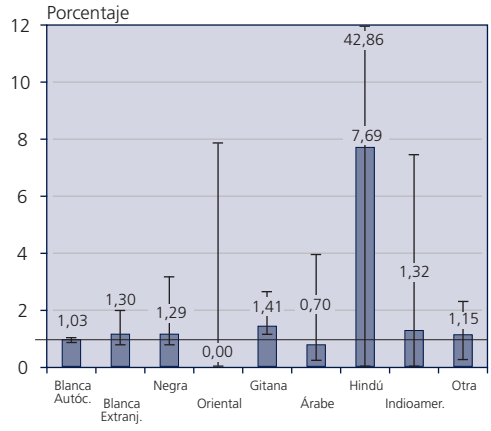
	Blanca Autóctona	Blanca Extranj.	Negra	Oriental	Gitana	Arabe	Hindú	Indioamer.	Otra
Nº Casos	973	72	84	0	37	5	1	3	37
Total	31206	1916	389	47	924	143	13	76	611

GRÁFICA 13
PORCENTAJE DE NIÑOS CON AGENESIA RENAL SOBRE EL TOTAL DE NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS EN CADA TIPO DE ETNIA DEL RECIÉN NACIDO



	Blanca Autóctona	Blanca Extranj.	Negra	Oriental	Gitana	Arabe	Hindú	Indioamer.	Otra
Nº Casos	287	17	0	0	9	2	0	0	4
Total	31206	1916	389	47	924	143	13	76	611

GRÁFICA 14
PORCENTAJE DE NIÑOS CON HERNIA DIAFRAGMÁTICA SOBRE EL TOTAL DE NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS EN CADA TIPO DE ETNIA DEL RECIÉN NACIDO



	Blanca Autóctona	Blanca Extranj.	Negra	Oriental	Gitana	Arabe	Hindú	Indioamer.	Otra
Nº Casos	320	25	5	0	13	1	1	1	7
Total	31206	1916	389	47	924	143	13	76	611

fectos congénitos. En estos dos tipos de defectos también se han observado variaciones en sus frecuencias entre distintas etnias[8,11-12]. En los datos del ECEMC, dado que el tamaño de las muestras es aún muy pequeño, no se puede saber si existen diferencias entre los grupos.

El análisis de las frecuencias de algunos tipos de malformaciones entre los grupos étnicos existentes en España, son los primeros que se realizan en nuestro país. No obstante, para la interpretación de los resultados hay que tener presente que esas diferencias podrían ser debidas a diferentes causas, entre las que podemos destacar: a) las condiciones sociales que tienen muchas de las personas integrantes de esos grupos étnicos. b) La menor facilidad que pueden tener para acceder a los servicios sanitarios. c) La menor posibilidad de acceder al diagnóstico prenatal e IVE. En relación con esta última causa, podemos hacer las siguientes consideraciones:

En primer lugar, que el menor acceso de ciertos grupos étnicos a una IVE fuera una causa importante de las diferencias de frecuencia en relación a los blancos autóctonos, solo sería aplicable a aquellos defectos con frecuencias superiores en los otros grupos étnicos que en los autóctonos. En nuestros resultados éstos serían los defectos cardiovasculares, y la polidactilia postaxial. No obstante, dada la concordancia existente en cuanto a esa mayor frecuencia en esas etnias, con los resultados observados en numerosos trabajos realizados en otras poblaciones, resulta difícil concluir que, en nuestros datos, se deba al menor acceso al diagnóstico prenatal y la realización de una IVE. Lo más probable es que esos grupos étnicos tengan una constitución genética mucho más susceptible para estos defectos que la de los españoles y, por tanto, mayor frecuencia. Por otra parte, el menor acceso a la IVE, tampoco se puede aplicar a aquellos defectos que en distintos grupos étnicos muestran una frecuencia menor y estadísticamente significativa, que la observada en el grupo autóctono. Esto, junto con el hecho de que también se han obtenido resultados similares en trabajos realizados en otras poblaciones, nos lleva a asumir que se deben a las mismas características que explican los defectos más frecuentes. Es más, la concordancia en cuanto a la relación entre la frecuencia de alguno de los defectos y una misma etnia, aunque resida en diferentes partes del mundo, sugiere que el componente genético en estos casos es muy importante.

Este primer análisis comparativo de las frecuencias de diferentes malformaciones congénitas entre distintos grupos étnicos nuevos de nuestro país, ha mostrado que el

registro del ECEMC y su sistema de vigilancia clínico-epidemiológica, es adecuado para detectar cambios poblacionales de las frecuencias. Además, proporciona información sobre los tipos de malformaciones congénitas para las que esos grupos pueden aportar frecuencias génicas diferentes a las de la población autóctona.

Conocer estos aspectos de los grupos inmigrantes es esencial para los profesionales sanitarios, con especial referencia a los dedicados al diagnóstico prenatal; pero también para quienes deben conocer las necesidades socio-sanitarias de esos grupos. Por ello, en la medida en que el número de casos registrados no los permita, se irán analizando cada vez mayor número de defectos en estos grupos, junto con otras características de los mismos.

Comentarios

Los resultados que presentamos sobre los distintos aspectos clínicos de los defectos congénitos, son importantes desde distintos punto de vista:

a) *Desde la perspectiva de su utilidad para los profesionales de nuestro Sistema Sanitario*. Porque año tras año, se les ofrecen datos actualizados sobre la situación de los distintos defectos congénitos en nuestro país. Además, porque, como ya se ha comentado, el registro del ECEMC es un sistema vivo y dinámico que permite incluir los nuevos conocimientos científicos que van surgiendo. De esta forma, cuando surge un hallazgo científico, como, por ejemplo, la descripción de un síndrome nuevo, se revisan todos los casos del Registro con objeto de identificar si hay alguno que pudiera encuadrarse en ese nuevo diagnóstico. Si se reconoce en alguno de los niños del Registro, éstos se re-codifican y, así, su médico puede informar a la familia, y adecuar la acción médica cuando proceda. Igual ocurre si se describe alguna técnica nueva para confirmar un síndrome, una alteración cromosómica o una génica, identificando los casos del Registro cuya clínica pudiera ser susceptible para la aplicación de esas nuevas técnicas diagnósticas. Si se identifica alguno, tras indagar dónde y cómo se puede hacer el estudio, se ofrece esa información a la familia para que, si lo desea, podamos tratar de que se haga ese análisis. Estos nuevos aspectos se recogen cada año en el Boletín del ECEMC.

b) *Desde la perspectiva de su utilidad para los responsables de las Políticas Sanitarias*. Para ellos, estos resultados son de una extraordinaria utilidad porque les informan de los tipos de alteraciones congénitas y sus frecuencias en nuestro país, sus características individuales y por grupos de población, junto con sus implicaciones sanitarias. Unas implicaciones que va a requerir ciertas modificaciones en relación con el incremento de la población de los distintos grupos étnicos, debido a sus características específicas; no sólo sociales, sino de riesgos para distintos defectos congénitos. Los datos que se les ofrecen en estos aspectos suponen una información que es imprescindible para delimitar, de una forma realista y costo-efectiva, las necesidades sanitarias y asistenciales, así como las sociales y de dependencia de la población afectada.

c) *Desde la perspectiva de su utilidad para las asociaciones de personas afectadas por defectos congénitos*. Algunos datos de los que se presentan en éste, y otros capítulos del Boletín, pueden ser de gran interés para las diferentes asociaciones. Ante todo, porque les permite conocer la frecuencia (y por tanto un número muy aproximado) de los niños que nacen cada año con cada una de las alteraciones del desarrollo que les interese. Pero también, para conocer la existencia de un grupo de médicos distribuidos por toda España, que tienen una amplia experiencia en este tipo de enfermedades raras, y que (en su gran mayoría) trabajan en los hospitales públicos de su propia comunidad.

Es más, como el objetivo fundamental de la investigación del ECEMC es propiciar la Prevención Primaria (aunque sin renunciar a la secundaria y terciaria), a través de la colaboración que tenemos con la comunidad de Castilla y León, ésta ha traducido uno de los folletos informativos sobre prevención de defectos congénitos del ECEMC a cinco idiomas (inglés, francés, árabe, ruso, portugués y rumano), con objeto de que puedan llegar a los distintos grupos étnicos, permitiéndoles conocer, en su propio idioma, una información preventiva que puede ser de gran ayuda para las personas en edad reproductiva. Estos folletos, fueron cedidos por la comunidad de Castilla y León para ser re-editados por el Real Patronato sobre Discapacidad, con tiradas mayores. Éstos (que se muestran abajo), se pueden solicitar a la dirección que se indica.

Referencias

1. Martínez-Frías ML, Frías JL, Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2008; V(7):28-47. (http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf).
2. Opitz JM (1993): Blastogenesis and the "primary field" in human development. New York: Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation—March of Dimes. BD:OAS XXIX (1):3–37.
3. Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. Errors of morphogenesis and developmental field theory. Am J Med Genet. 1998; 76:291-296.
4. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Frías JL. Pathogenetic classification of a series of 27,145 consecutive infants with congenital defects. Am J Med Genet. 2000; 90:246-249.
5. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man): http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim (acceso en Julio de 2009).

6. Martínez-Frías ML. Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. An Esp Pediatr. 1998; 48:395-400.
7. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Racial/ethnic differences in the birth prevalence of spina bifida –Unites Status, 1995-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009; 30: 58-61.
8. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (2007), Ed. ICBD-ICBDSR-Centre. ISSN: 0743-5703.
9. Mangones T, Manhas A, Visintainer P, Hunter-Grant C, Brumberg HL. Prevalence of congenital cardiovascular malformations varies by race and ethnicity. Int J Cardiol. 2009; Apr 2. [Epub ahead of print].
10. Nembhard WN, Pathak EB, Schocken DD. Racial/ethnic disparities in mortality related to congenital heart defects among children and adults in the United States. Ethn Dis. 2008; 18:442-449.
11. Coddington DA, Hisnanick JJ. Midline congenital anomalies: the estimated occurrence among American Indian and Alaska Native infants. Clin Genet. 1996; 50:74-77.
12. Forrester MB, Merz RD. Rates for specific birth defects among offspring of Japanese mothers, Hawaii, 1986-2002. Congenit Anom (Kyoto). 2006; 46:76-80.
13. Nelson CP, Park JM, Wan J, Bloom DA, Dunn RL, Wei JT. The increasing incidence of congenital penile anomalies in the United States. J Urol. 2005; 174:1573-1576.
14. Lowry RB, Thunem NY, Silver M. Congenital anomalies in American Indians of British Columbia. Genet Epidemiol. 1986; 3:455-467.
15. Woolf CM, Myrianthopoulos NC. Polydactyly in American Negroes and Withes. Am J Med Genet 1973; 25:397-404.
16. Stevenson AC, Johnston HA, Stewart MIP, Golding DR. Congenital malformations:a report of a study of series of consecutive births in 24 centres. Bull WHO. 1966; 34, suppl.:58-62.
17. Bingle GJ, Niswander JD. Polydactyly in the American Indian. Am J Hum Genet 1975; 27:91-99.
18. Parikh CR, McCall D, Engelman C, Schrier RW. Congenital renal agenesis: case-control analysis of birth characteristics. Am J Kidney Dis. 2002; 39:689-694.

QUIENES DESEEN RECIBIR ALGUNOS DE ESTOS FOLLETOS, LOS PUEDEN SOLICITAR A:

Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC)
Instituto de Salud Carlos III
Avda. Monforte de Lemos 1-3
(casi esquina a Sinesio Delgado)
28029-Madrid.

II.
CITOGENÉTICA Y GENÉTICA MOLECULAR

PACIENTE CON SÍNDROME DE CRI-DU-CHAT Y DE BECKWITH-WIEDEMANN ORIGINADOS POR UN DERIVADO DE TRANSLOCACION PATERNA

Mª Luisa Martínez-Fernández[1,2], Mª Isabel Aceña[2], Alexandra MacDonald[2], Fernando Centeno Malfaz[3], Alicia Delicado[1,4], María Palomares[1,4], Pablo Lapunzina[1,4], Mª Luisa Martínez-Frías[1,2,5].

[1]*CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.*
[2]*ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*
[3]*Servicio de Pediatría, Hospital Rio Hortega. Valladolid*
[4]*Servicio de Genética Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid*
[5]*Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.*

Summary

Title: Patient with Cri-du-chat and Beckwith-Wiedemann Syndromes originating from a paternal translocation.

Cri-du-Chat syndrome (CdCS) is one of the most common deletion syndromes (1/15,000-1/50,000 live births) caused by the loss of material from the short arm of chromosome 5 (5p). Although the breakpoints are variable, the CdCS critical region has been shown to be located at 5p15.2 as microdeletions of this region as well as larger deletions of varying sizes, produce the phenotype associated with this syndrome. Patients born with CdCS usually present with microcephaly, round face, hypertelorism, epicanthic folds, micrognathia, large nasal bridge, growth delay, and severe psychomotor retardation. However, the main distinguishing feature of this syndrome is the characteristic cry: a high-pitched, monotonous, cat-like cry.

Approximately 80% of patients with CdCS have "de novo" deletions, 10% present with a derivative chromosome from a parental translocation that results in monosomy 5p with trisomy of the other chromosome involved in the rearrangement, and 10% are caused by rarer chromosome alterations, such as inversions.

The second disorder of interest, Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS), has a frequency of 1 in 13,700 live born children and is the most common of the overgrowth syndromes. It is characterised by macrosomia, hemihyperplasia, macroglossia, abdominal wall defects (omphalocele, umbilical hernia, diastasis recti), earlobe creases, visceromegaly, neonatal hypoglycemia, and a predisposition to embryonal malignancies such as hepatoblastoma, neuroblastoma, rabdomyosarcoma, and Wilms tumour.

The etiology of BWS is very complex, involving genetic and epigenetic processes within the p15 region in the short arm of chromosome 11. Up to 60 % of patients with BWS have an epigenetic error in one of the *imprinting* centers in 11p15 (caused by loss or gain of methylation), approximately 20% have uniparental disomy (UPD), 10% have mutations of the CDKN1C gene, and only 2% of cases have chromosome rearrangements affecting 11p. The majority of these alterations result from the unbalanced segregation of a parental translocation or inversion, and when the disorder is caused by the inheritance of a balanced rearrangement, the alteration is always maternally-derived. To assess the recurrence risk, it is very important to identify the type of mechanism causing the syndrome, although in 10-15% patients the etiology for BWS remains unidentified.

In this article, we present a newborn female with a derivative chromosome 5, resulting from a paternal translocation involving chromosomes 5 and 11. This has resulted in the proband having partial monosomy for 5p and partial trisomy for 11p, producing a clinical picture in which the features of both CdCS and BWS are observed. The baby presented with a strange cry, dysmorphics features, (including epicanthic folds, long palpebral fissures, broad nasal bridge with small nose, and microretrognathia), macroglossia, short neck, bell-shaped thorax with widely-spaced, asymmetrical nipples, single-palmar crease on both hands, long feet with malposition of the toes, and interiorly displaced anus. She also showed generalized hypotonia and neonatal persistent hypoglycemia.

Although high-resolution G-banded chromosome studies showed an apparently normal, female karyotype, a FISH screening of the subtelomeric regions of all chromosomes showed monosomy for 5p and trisomy for 11p. Further FISH investigation with a probe specific for the CdCS critical region confirmed this locus to be deleted. Parental studies detected the presence of an apparently balanced translocation between chromosomes 5 and 11 in the father. Molecular analysis using microsatelites was carried out showing a deletion of 15.93 Megabases (Mb) on chromosome 5 and a deletion of 10.87 Mb on chromosome 11, both of paternal origin. Although there are six previous published cases that originated from similar paternal translocations, the altered chromosome regions are of different sizes, and the current infant seems to be the first in which the clinical characteristics of both CdCS and BWS are recognized.

Introducción

El síndrome de Cri-du-Chat (SCdC) (OMIM 123450) es uno de los síndromes de deleción más frecuentes (1/15.000-1/50.000 nacidos vivos)[1-2], originado por la pérdida de material del brazo corto del cromosoma 5 (5p). La región cromosómica crítica del SCdC se ha localizado a nivel de la banda 5p15.2, de modo que tanto microdeleciones de esa región, como deleciones de distintos tamaños que la involucren, van a producir los rasgos clínicos propios del síndrome. Al nacimiento los pacientes con SCdC presentan microcefalia, cara redonda, hipertelorismo, epicantus, micrognatia, puente nasal prominente, retraso del crecimiento y un grave retraso psicomotor. Además tienen un llanto característico, débil y monótono, que recuerda al maullido de un gato y que suele hacer sospechar el síndrome[2]. Aproximadamente el 80% de los pacientes con SCdC tienen deleciones "de novo", un 10% presentan derivados de translocación de origen parental que afectan al cromosoma 5 junto con trisomías del otro cromosoma involucrado en el reordenamiento; y un 10% de los casos son el resultado de alteraciones citogenéticas menos frecuente, tales como inversiones[1].

Por otra parte, el síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) (OMIM 130650), tiene una frecuencia de 1 en 13.700 niños recién nacidos, es el síndrome más frecuente de todos los que se asocian a sobrecrecimiento[3-5]. Clínicamente se caracteriza por macrosomía, hemihipertrofia, macroglosia, defectos de pared abdominal (onfalocele, hernia umbilical, diastasis del recto), surcos en los lóbulos de las orejas, visceromegalia, hipoglucemia neonatal y riesgo para el desarrollo de tumores como hepatoblastoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, tumor de Wilms[4].

La etiología del SBW es muy compleja, involucrando procesos genéticos y epigenéticos de la región p15 del brazo corto del cromosoma 11[6]. Aproximadamente el 60% de los pacientes tienen un error epigenético en uno de los dos centros de *imprinting* en 11p15, por pérdida o ganancia de metilación, el ~20% tienen disomía uniparental (DUP), el ~10% tienen mutaciones en el gen CDKN1C y sólo el ~2% tienen alteraciones cromosómicas estructurales afectando al brazo corto del cromosoma 11 (11p). La mayoría de estas alteraciones que afectan al cromosoma 11 son el resultado de una segregación desbalanceada de una translocación, o de una inversión de origen paterno. Sin embargo, cuando los pacientes con SBW heredan alteraciones balanceadas, siempre son de origen materno. Aún así, en el 10-15% de los pacientes con SBW, la etiología sigue siendo desconocida al no tener alguna de las anteriores causas[4]. Por tanto, para establecer el riesgo de recurrencia es muy importante tratar de determinar el tipo de proceso causante del síndrome en cada paciente[3].

En este trabajo presentamos una niña recién nacida con una alteración cromosómica que afecta a los cromosomas 5 y 11. Esta alteración origina un cuadro clínico en el que se reconocen las manifestaciones de los dos síndromes, SCdC y SBW.

Caso Clínico

Se trata de una niña nacida a las 36 semanas de gestación, producto del primer embarazo de una madre de 35 años y de un padre de 40 años, sanos y no consanguíneos. Entre los antecedentes del embarazo destaca un polihidramnios. La recién nacida pesó 2.670g (25<p<50), tenía una talla de 48 cm (50<p<75) y un perímetro cefálico de 31,5 cm (p25). Presentó un Apgar al minuto de 5 y de 8 a los 5 minutos. En la exploración clínica neonatal se apreció un llanto débil y un fenotipo peculiar (Fig. 1a) que consistía en telecantus, epicantus, blefarofimosis, hendiduras palpebrales alargadas, raíz nasal ancha y nariz pequeña, microrretrognatia, macroglosia, cuello corto, tórax acampanado con mamilas separadas y asimétricas (Fig. 1b), inclusión de pulgares con pliegue palmar único en ambas manos (Fig. 1c), pies alargados con malposición de dedos bilateral (Fig. 1d,e) y ano anterior (Fig. 1f). Además, presentaba hipotonía generalizada e hipoglucemia persistente. Se realizó una ecografía abdominal que mostró el riñón derecho ectópico de tamaño y características ecográficas normales. A los pocos minutos de vida, inicia distrés respiratorio con taquipnea y tiraje intercostal y subcostal, que requirió oxigenoterapia.

En dos ecografías cerebrales realizadas al tercer y octavo día de vida, se detectó dilatación asimétrica del ventrículo lateral izquierdo e imagen quística de 6x2mm. A los 15 días de vida el fondo de ojo mostró atrofia de papila bilateral, siendo mayor en el ojo izquierdo.

A los 20 días de vida, la resonancia magnética nuclear (RMN) mostró atrofia pontocerebelosa y discreta atrofia de ambos lóbulos temporales, con lesiones quísticas de 3mm a nivel de la cadena de ambos núcleos caudados, de probable origen isquémico. Al mes de vida tras sufrir un nuevo empeoramiento respiratorio, se realizó una ecocardiografia que puso de manifiesto un ductus arterioso persistente moderado, hipertensión pulmonar y dudosa imagen membranosa a nivel del istmo aórtico, motivo por el cual se trasladó al Hospital Universitario La Paz para valorar su cirugía.

FIGURA 1. Fotos clínicas de la paciente en el momento del nacimiento: a) Aspecto facial con rasgos dismórficos apreciables (ver texto), b) tórax acampanado con mamilas separadas, c) detalle del pliegue palmar único transverso en una de las manos, d) y e) pies alargados con mal posición de dedos bilateral, f) ano anterior.

Estudios Citogenético y Molecular

Se realizó un cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) que mostró un resultado normal con 46 cromosomas y fórmula sexual XX. Para completar el estudio citogenético se llevó a cabo el análisis de las regiones subteloméricas de todos los cromosomas mediante técnicas de hibridación *"in situ"* fluorescente (FISH) con el kit Cromoprobe Multiprobe-T System (Cytocell). El resultado mostró una monosomía de la región subtelomérica de un cromosoma del par 5 y una trisomía de la región subtelomérica de un cromosoma del par 11 (Figs. 2a,b). Se realizó el análisis de FISH con la sonda específica para el SCdC, localizado a nivel de la banda 5p15.2, detectándose la ausencia de señal en el cromosoma 5 alterado (Fig. 2c). Este resultado demuestra que la deleción de la región subtelomérica incluía la región crítica del SCdC y, por tanto, afectaba desde al menos la banda p15.2, hasta el final del brazo corto del cromosoma 5.

Los resultados del cariotipo de alta resolución y el análisis de FISH con las sondas específicas para las regiones subteloméricas de los cromosomas 5 y 11, realizados a los padres de la niña, fueron normales en la madre. Por el contrario, el padre era portador de una translocación aparentemente balanceada entre las regiones subteloméricas de los cromosomas 5 y 11. En la Fig. 3 se muestran los resultados obtenidos en el padre, observándose que la señal del brazo corto del cromosoma 11 (11p) se sitúa en un cromosoma 5 (Fig.3a) y la señal del brazo corto del cromosoma 5 (5p) se sitúa en un cromosoma 11 (Fig.3b). Por tanto, la niña había heredado el cromosoma 5 derivado de la translocación paterna, que le generaba monosomía 5p (responsable del SCdC), ya que sólo uno de los cromosomas 5 tenía esa región, pero al llevar en su lugar la región del cromosoma 11, generaba la trisomía de esa región del cromosoma 11(p), responsable del SBW.

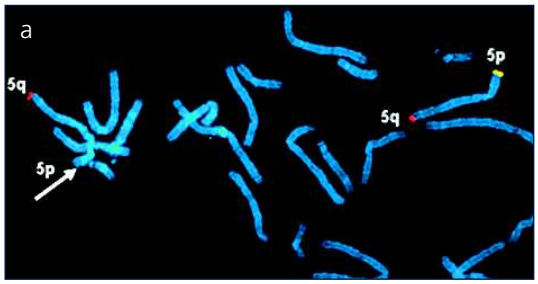
El análisis molecular con microsatélites, mostró que el tamaño de la deleción del cromosoma 5 era de 15.93 megabases (Mb) (Tabla 1) y la duplicación del cromosoma 11 de 10.87 Mb (Tabla 2), ambos de origen paterno.

La Fig. 4 representa el árbol genealógico del paciente en el que se muestra el estudio citogenético de otros familiares, entre los que se identificó los que eran portadores de la misma translocación entre los cromosomas 5 y 11.

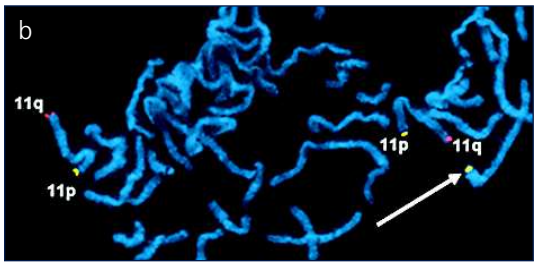
Discusión

Las regiones subteloméricas son muy ricas en genes[7] y pueden tener alteraciones y reordenamientos que no son visibles mediante el análisis citogenético convencional. Estos sólo son detectables con técnicas de citogenética molecular (FISH, MLPA…), y pueden dar lugar a deleciones y duplicaciones. Se conocen más casos con deleciones de

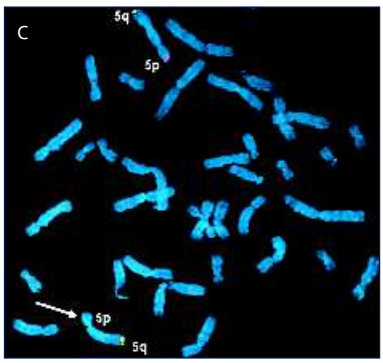
FIGURA 2. FISH de la propositus con las sondas específicas de las regiones subteloméricas de los cromosomas 5 y 11.



a) Existe ausencia de la señal amarilla (brazo corto) en un cromosoma del par 5, indicando que hay una monosomía de esa zona.

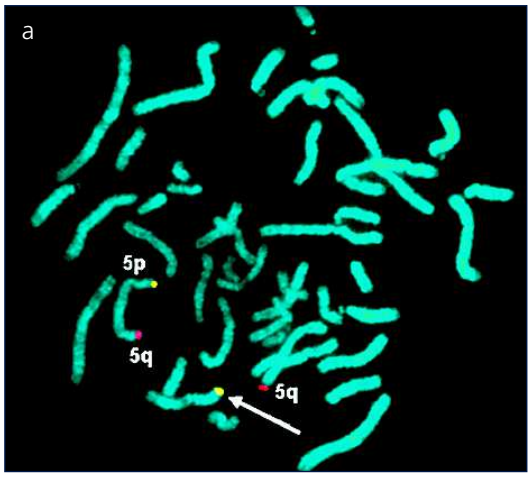


b) Existen tres señales amarillas, dos en el cromosoma 11, y la tercera en el cromosoma 5, y por tanto, existe una trisomía de esa región del cromosoma 11 (11p).

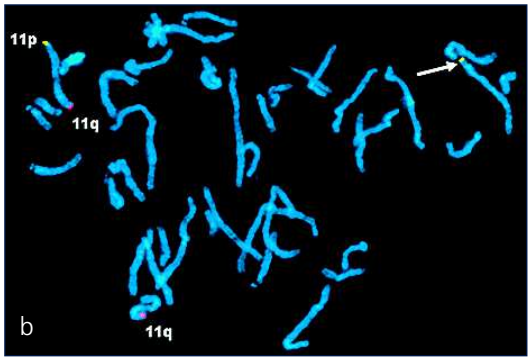


c) FISH con la sonda específica para el síndrome de Cri-du-Chat (región 5p15.2), en la que se aprecia la ausencia de señal (en este caso roja) en el cromosoma 5 alterado, por lo que la deleción del cromosoma 5 incluye la región del Síndrome de Cri-du-Chat.

FIGURA 3. Resultados del análisis con FISH en el PADRE de la paciente, con las sondas específicas de las regiones subteloméricas de los cromosomas 5 y 11.



a) En el brazo corto del cromosoma 5 (5p) se observa una señal amarilla y una señal roja el brazo largo (5q). Por el contrario, el otro cromosoma 5 sólo tiene la señal roja, mientras que la señal amarilla se observa en un cromosoma 11.



b) En un cromosoma 11 sólo se aprecia la señal roja del brazo largo (11q), mientras que la señal amarilla (11p) está en el cromosoma 5.

Estos resultados demuestran que el padre tiene una translocación aparentemente balanceada entre las regiones subteloméricas 5p y 11p.

regiones subteloméricas que causan síndromes reconocibles[8-9] que de duplicaciones, por lo que éstas están menos caracterizadas. Sin embargo, una de las duplicaciones mejor descritas es la duplicación terminal de la región 11p15 que genera el SBW[10-11]. Esta duplicación es relativamente común y es consecuencia de derivados de translocación de origen parental, por lo que va acompañada de una monosomía. El problema de estos pacientes es que su fenotipo es más complejo porque dependerá del tamaño de la duplicación (trisomía) y de la deleción (monosomía)[12] y, por tanto, de los genes implicados.

Los síndromes de microdeleción son, en general, muy poco frecuentes, aunque posiblemente se deba a que las técnicas que se necesitan para su detección son relativamente recientes. No obstante, aunque tanto el SCdC como el SBW son dos de los más conocidos y frecuentes, la probabilidad de que ambos ocurran en el mismo paciente es muy baja (según las frecuencias estimadas para cada uno antes mencionadas, la unión de los dos síndromes en un niño sería menor de un caso por cada 206 millones de nacimientos). Aún así, hay 6 casos descritos[10-11,13-16], todos ellos originados por una translocación entre los brazos cortos de los cromosomas 5 y 11 de origen paterno, aunque el tamaño de las duplicaciones y deleciones, consecuencia de la translocación, es distinto en cada caso. Esto da lugar a que las manifestaciones de cada paciente sean diferentes y, la mayoría de las veces, es difícil identificar los rasgos clínicos correspondientes a cada síndrome.

El caso que presentamos es uno de los pocos, si no el primero, en el que no sólo tiene unas alteraciones cromosómicas que corresponden a dos síndromes (el SBW y el SCdC), sino que el fenotipo corresponde a la superposición de las características clínicas de ambos síndromes. Así, la hipotonía, el llanto débil, y las anomalías neurológicas y cardíacas de la paciente, son parte de las características que se observan en el SCdC; mientras que el polihidramnios y prematuridad, junto con la presencia de epicantus, raíz nasal ancha, macroglosia, microrretrognatia, anomalías renales e hipoglucemia neonatal, son defectos más característicos del SBW.

En cuanto a la correlación genotipo fenotipo[1], como suele ocurrir en los síndromes de microdeleción, no es fácil. Sin embargo, en el caso que se describe, entre los genes perdidos en la deleción de la región 5p15.2, se han localizado: el gen *SEMAF*, que es un gen que, en ratones, juega un papel en el desarrollo cortical, por lo que se ha sugerido que pueda ser responsable de algunas de las características del SCdC[1,2]. El gen *CTNND2*, que codifica una proteína específica de la neurona que se expresa precozmente en el desarrollo embrionario, parece estar relacionado con la migración celular. Una deleción de este gen podría estar relacionada con retraso mental en pacientes con deleción de esta región del cromosoma 5[1,2].

Por otra parte, el 2% de los pacientes con SBW tienen alteraciones cromosómicas que involucran a la región 11p15. Entre estas alteraciones menos de un 1% son duplicaciones de 11p15 de origen paterno (como el caso que se describe

TABLA 1

MICROSATÉLITES ANALIZADOS EN CROMOSOMA 5.

Distancia al telomero 5p en Mb	Banda	Microsatelites polimorficos analizados en 5pter	Propositus	Madre	Padre
1,20 Mb	5p15.33	**D5S1981**	*272*	266-272	270-272
2,57 Mb	5p15.33	**D5S1970**	**111**	111	121-125
3,52 Mb	5p15.33	**D5S1980**	*159*	159	159-167
4,32 Mb	5p15.33	**D5S1906**	*141*	141	141
4,41 Mb	5p15.32	**D5S2088**	**152**	150-152	142-144
5,95 Mb	5p15.32	**D5S464**	**128**	128-130	122-126
6,42 Mb	5p15.32	**D5S635**	**164**	164-166	158-166
7,56 Mb	5p15.31	**D5S676**	*226*	226	226-234
8,62 Mb	5p15.31	**D5S1957**	**200**	200-204	206-210
10,38 Mb	5p15.2	**D5S457**	*151*	151	149-151
11,51 Mb	5p15.2	**D5S1987**	**208**	202-208	202
15,93 Mb	5p15.1	**D5S1954**	**237**	237	223-233

TABLA 2

MICROSATÉLITES ANALIZADOS EN CROMOSOMA 11.

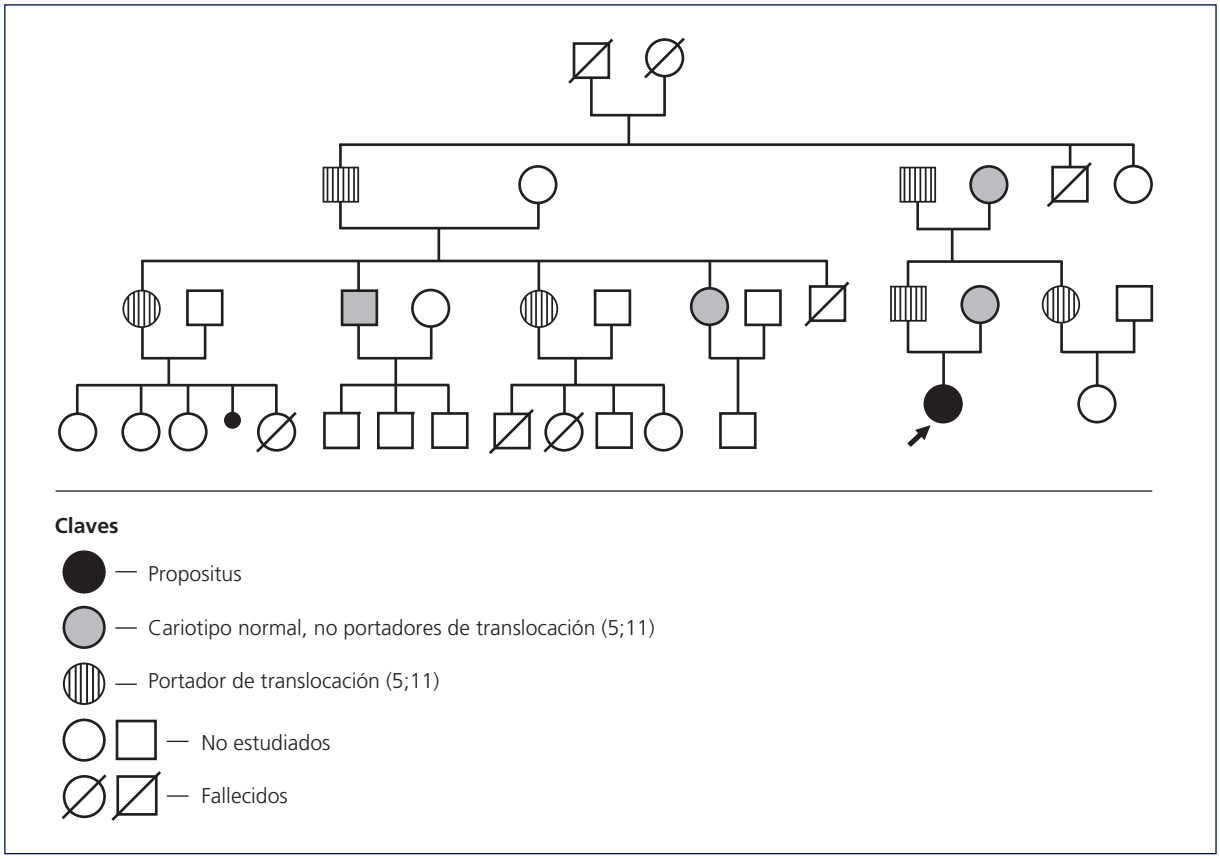
Distancia al telomero 11p en Mb	Banda	Microsatelites polimorficos analizados en 11pter	Propositus	Madre	Padre
1,41 Mb	11p15.5	**D11S4177**	203-205	180-203	180-205
1,89 Mb	11p15.5	**D11S4046**	180-194	183-194	180-184
2,11 Mb	11p15.5	**TH01**	169-172	157-172	169
2,25 Mb	11p15.5	**D11S1318**	*120-122*	120-122	122
2,67 Mb	11p15.5	**D11S4088**	*209-211*	209-242	211
4,84 Mb	11p15.4	**D11S2362**	**215-217-220**	220-223	215-217
5,91 Mb	11p15.4	**D11S1338**	**257-265-267**	257-263	265-267
6,28 Mb	11p15.4	**D11S1997**	*203-206*	206-210	203-206
10,87 Mb	11p15.3	**D11S1346**	**270-272-280**	272-280	270-280

en este artículo) y presentan un fenotipo reconocible con occipucio prominente, frente prominente, cara redonda, epicantus, hipertelorismo, puente nasal ancho y plano y micrognatia[11].

Se están estudiando posibles genes candidatos localizados en 11p15.5 que permiten establecer una relación genotipo fenotipo. Algunos, como el gen *IGF2* que es un factor del crecimiento, se han relacionado ya con problemas de sobrecrecimiento y desarrollo de distintos tumores embrionarios, y tiene *imprinting* materno. Sin embargo, el gen *H19* produce inhibición del crecimiento y efectos anticancerosos y es de *imprinting* paterno. Este *imprinting* opuesto hace que el sobrecrecimiento en pacientes con SBW, sea el resultado del incremento de *IGF2* por: a) DUP paterna del cromosoma 11, b) mutaciones en *H19* del alelo materno que hacen que se exprese la copia materna de *IGF2* o c) mutaciones maternas causantes de expresión bialelica de *IGF2* sin que se produzca alteración de *H19*[4,5].

Otros genes que se localizan en la región 11p15 son: *KCNQ1* que codifica una subunidad del canal de potasio cardíaco, y es de expresión materna. Mutaciones de este gen se han relacionado con arritmias cardiacas. Y el gen *CDKN1C*, que es un gen miembro de la familia de las kinasas dependientes de ciclinas que inhibe la división y el cre-

FIGURA 4. Árbol genealógico de la paciente.



cimiento celular. Se trata de un gen supresor de tumores y regulador del crecimiento fetal.

Con este trabajo queremos resaltar que, en la actualidad, un niño con defectos congénitos cuyo cariotipo de alta resolución sea normal, se debe estudiar con otras técnicas citogenéticas y moleculares. En este punto es importante recordar, que las técnicas moleculares disponibles (CGH arrays, Arrays genómicos…) detectan desbalances, pero no alteraciones balanceadas. Aparte de que identificar alteraciones estructurales es establecer la etiología de los defectos del niño, conocer si es, o no, "de novo", es de gran importancia para la información que se debe dar a la familia. En el caso que presentamos la translocación balanceada que tenía el padre, se observó en otros miembros de la familia, lo que permitió dar un correcto asesoramiento.

Referencias

1. Cerruti Mainardi P, Perfumo C, Calì A, Coucourde G, Pastore G, Cavani S, Zara F, Overhauser J, Pierluigi M, Bricarelli FD. Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. J Med Genet. 2001; 38:151-158.
2. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006;1:33. Review.
3. Delicado A, Lapunzina P, Palomares M, Molina MA, Galán E, López Pajares. Beckwith-Wiedemann syndrome due to 11p15.5 paternal duplication associated with Klinefelter syndrome and a "de novo" pericentric inversion of chromosome Y. Eur J Med Genet. 2005; 48:159-166.
4. Weksberg R, Shuman C, Smith AC. Beckwith-Wiedemann syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2005;137C: 12-23. Review.
5. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. Eur J Hum Genet. 2009 Jun 24:1-9.
6. Russo S, Finelli P, Recalcati MP, Ferraiuolo S, Cogliati F, Dalla Bernardina B, Tibiletti MG, Agosti M, Sala M, Bonati MT, Larizza L. Molecular and genomic characterisation of cryptic chromosomal alterations leading to paternal duplication of the 11p15.5 Beckwith-Wiedemann region. J Med Genet. 2006;43:e39
7. Biesecker LG. The end of the beginning of chromosome ends. Am J Med Genet. 2002;107:263-266. Review.
8. De Vries BB, Winter R, Schinzel A, van Ravenswaaij-Arts C. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. J Med Genet. 2003;40:385-398. Review.

9. Knight SJ, Flint J. The use of subtelomeric probes to study mental retardation. Methods Cell Biol. 2004;75:799-831
10. Brown KW, Gardner A, Williams JC, Mott MG, McDermott A, Maitland NJ. Paternal origin of 11p15 duplications in the Beckwith-Wiedemann syndrome. A new case and review of the literature. Cancer Genet Cytogenet. 1992 ; 58:66-70. Review.
11. Slavotinek A, Gaunt L, Donnai D. Paternally inherited duplications of 11p15.5 and Beckwith-Wiedemann syndrome. J Med Genet. 1997; 34: 819-826.
12. Mikhail FM, Sathienkijkanchai A, Robin NH, Prucka S, Biggerstaff JS, Komorowski J, Andersson R, Bruder CE, Piotrowski A, de Ståhl TD, Dumanski JP, Carroll AJ. Overlapping phenotype of Wolf-Hirschhorn and Beckwith-Wiedemann syndromes in a girl with der(4)t(4;11)(pter;pter). Am J Med Genet A. 2007; 143A:1760-1766.
13. Bajolle F, Rullier J, Picard AM, Legrele G. Partial trisomy for the distal part of the short arm of chromosome 11 due to paternal translocations 11/5. Ann Genet. 1978;21:181-185.
14. Aleck K, Williams J, Mongkolsmai C, Knight S, Taysi K. Partial trisomy 11p with interatrial septal aneurysm. Case report and literature review. Ann Genet.1985;28:102-106.
15. Wales JK, Walker V, Moore IE, Clayton PT. Bronze baby syndrome, biliary hypoplasia, incomplete Beckwith-Wiedemann syndrome and partial trisomy 11. Eur J Pediatr. 1986; 145:141-143.
16. Grundy RG, Aledo R, Cowell JK. Characterization of the breakpoints in unbalanced t(5;11)(p15;p15) constitutional chromosome translocations in two patients with Beckwith-Wiedemann syndrome using fluorescence in situ hybridisation. Int J Mol Med. 1998;1: 801-808.

REORDENAMIENTOS CROMOSÓMICOS COMPLEJOS (CCRs): PRESENTACIÓN DE UN NUEVO CASO CON 5 PUNTOS DE ROTURA ENTRE LOS CROMOSOMAS 4 Y 8

Mª Isabel Aceña[1]*, Alexandra MacDonald[1]*, Laura Rodríguez[1,2], María Luisa Martínez-Fernández[1,2], Antonio Martínez Carrascal[3], Marcella Zollino[4], María Luisa Martínez-Frías[1,2,5].

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

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

[3]*Servicio de Pediatría, Hospital General de Requena. Requena. Valencia.*

[4]*Instituto di Genetica Medica. Universitá Católica Sacro Cuore. Roma. Italia.*

[5]*Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.*

* Ambas autoras han contribuido por igual en la elaboración de este artículo.

Summary

Title: Complex Chromosome Rearrangements (CCRs): Description of a new case with 5 breakpoints between chromosome 4 and 8.

Complex chromosomal rearrangements (CCRs) were first defined by Pai et al. (1980) as "structural chromosomal rearrangements with at least three breakpoints and the exchange of genetic material between two or more chromosomes". More recently, in 2003, Houge et al. redefined CCRs as "constitutional structural rearrangements involving three or more chromosomes or having more than two breakpoints", which has become the definition more commonly used nowadays when referring to CCRs. In general, due to the intrinsic complexity involved in their formation, CCRs are rare. However, over the years, CCRs have been classified by various authors taking into account different criteria. Therefore, they may be classified according to their transmission (either "inherited" or "de novo"), the number of breakpoints involved ("four or less" and "more than four"), and their structure, for which three types can be distinguished: a) three-way exchange CCRs, b) exceptional CCRs and c) double two-way exchange CCRs. Usually the CCRs have deletions and duplications associated, which are not easily detected unless high-resolution cytogenetic analysis is applied. However, it is the application of this technique, together with the use of the latest molecular tools, such as array-CGH (array-Comparative Genomic Hybridization), that will allow the proper characterization of the possible rearrangements in each CCR. These new technologies will also reveal the genes that have been deleted or duplicated in the CCRs, so that in some cases it may be possible to postulate the mechanism of formation of the CCR and therefore to know the prognosis and/or evolution of patients with a CCR. This article describes a patient, with growth retardation, developmental delay, nystagmus, microcephaly and micrognathia, in which high-resolution G-banded chromosome analysis together with fluorescence in situ hybridisation (FISH) and molecular techniques revealed the presence of an "exceptional", de novo CCR, with five breakpoints and two deleted regions, involving chromosomes 4 and 8. In addition, a review of the genes located in the deleted regions and their correlation with the patient's phenotype will be presented.

Introducción

Los Reordenamientos Cromosómicos Complejos (CCRs; de sus siglas en inglés) fueron definidos por primera vez en 1980 por Pai y cols.[1], como "reordenamientos cromosómicos estructurales con al menos tres puntos de rotura en un mismo cromosoma", o como "intercambios de material genético entre dos o más cromosomas". Más recientemente, en el año 2003, Houge y cols[2]. redefinieron los CCRs como "reordenamientos cromosómicos estructurales que involucran 3 ó más puntos de rotura", siendo ésta la definición que vienen utilizando hasta el momento los distintos autores cuando se refieren a los CCRs.

Generalmente los CCRs que involucran tamaños cromosómicos grandes van a poder ser diagnosticados con técnicas de citogenética convencional. Sin embargo, los CCRs que implican fragmentos cromosómicos más pequeños, no serán fácilmente diagnosticados a menos que se apliquen

técnicas de alta resolución. No obstante, será la aplicación de estas técnicas, junto con la aplicación de técnicas moleculares de última generación, tales como los array-CGH (*Comparative Genomic Hybridization array*), los que van a permitir la correcta tipificación de los posibles reordenamientos presentes en los CCRs. Estas nuevas técnicas también permiten revelar cuáles son los genes que se han delecionado y/o duplicado en los CCRs, haciendo posible que en algunos casos se pueda conocer el pronóstico y/o evolución de los pacientes portadores de un CCR.

En este artículo se describe un paciente portador de un CCR "de novo" incluido en el grupo de los CCRs raros (*Exceptional CCR*), intercromosómico, con 5 puntos de rotura, en el cual intervienen un cromosoma del par 4 y un cromosoma del par 8. Además, se realiza una revisión de los genes localizados en las 2 regiones delecionadas en el CCR y su relación con el fenotipo que presenta el paciente así como se postulan los distintos pasos que pueden haber ocurrido para su formación.

Caso clínico

Recién nacido varón, producto de la primera gestación de padres sanos y no consanguíneos. Al nacimiento la madre tenía 32 años y el padre 27 años. Entre los antecedentes, hay que destacar que durante el embarazo la madre estuvo en tratamiento con Anafranil® 1-1-1, Orfida®l 1-1-1 y Trankimazin®, sufrió un aumento de peso de 39 Kg y consumió 15 cigarrillos diarios.

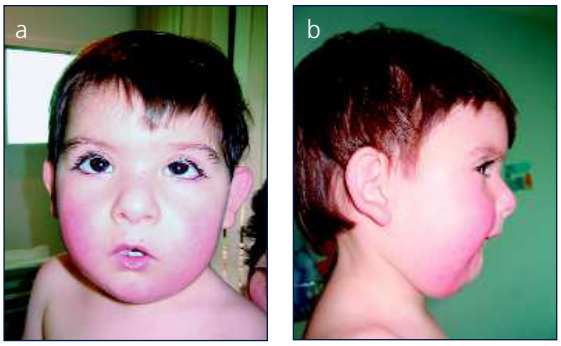
El parto fue espontáneo y sin complicaciones. El recién nacido pesó 3.120g (25<p<50), tenía una talla de 46,5cm (p=3), y un perímetro cefálico (PC) de 32 cm (-2DS). En la exploración clínica neonatal se observó un fenotipo peculiar con microcefalia y micrognatia.

A los 9 meses y medio de edad, en la exploración clínica mostró un peso de 7.660g (p5), una talla de 68cm (p<5) y un PC de 43 cm (p<5), presentando un fenotipo dismórfico con microcefalia, micrognatia, paladar ojival, lengua pequeña con frenillo lingual, orejas dismórficas y anomalías oculares, como estrabismo convergente y nistagmus congénito.

A los 2 años y medio, su peso era de 10.500g (p<3), su talla de 83cm (p<3), y su PC de 45,5cm (p<3), presentando retraso en el desarrollo, nistagmus, microcefalia y micrognatia (Fig.1) con un diagnóstico citogenético previo, del laboratorio de referencia de su hospital, de translocación recíproca aparentemente balanceada entre el brazo largo de un cromosoma del par 4(4q) y el brazo largo de un cromosoma del par 8(8q), junto con una deleción en el brazo corto del cromosoma 8(8p) implicado en la translocación.

El paciente fue remitido al laboratorio de citogenética del ECEMC para la realización de un cariotipo de alta resolución, así como para su valoración citogenética.

FIGURA 1. Fotos clínicas del propósitus: a) de cara donde se puede observar las dismorfias descritas en el texto; b) de perfil mostrando la retrognatia.



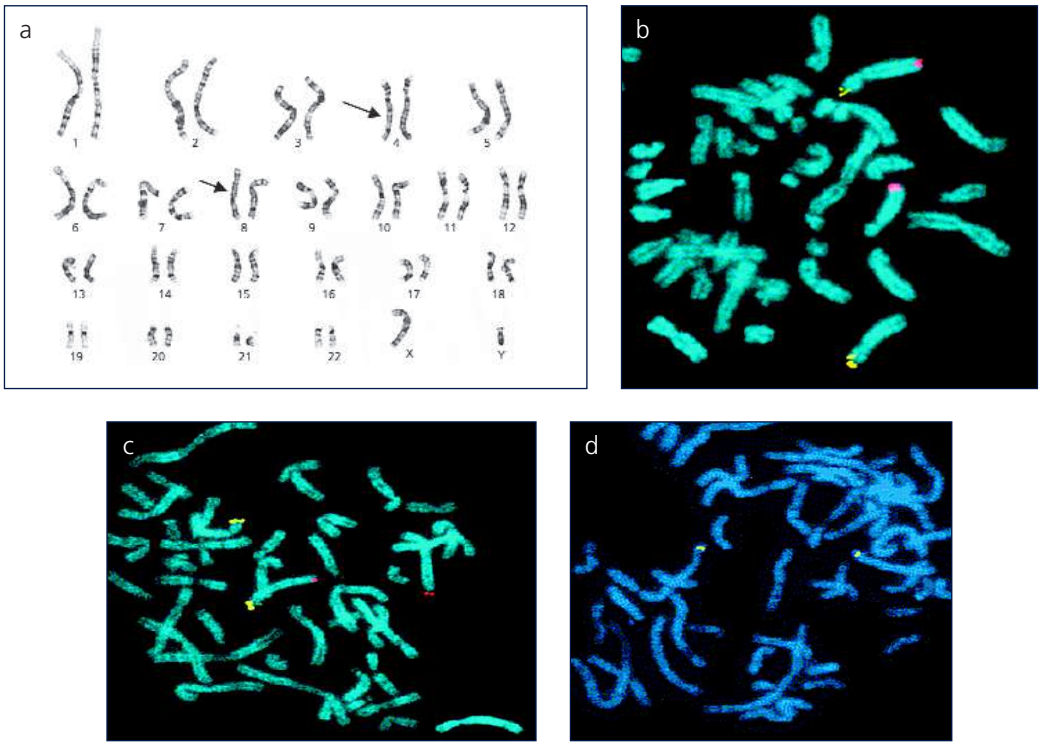
Estudio citogenético y molecular

A partir de un cultivo de linfocitos de sangre periférica se realizó un cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) (Fig. 2a) que confirmó el informe previo de la translocación aparentemente balanceada entre los cromosomas 4 y 8, así como la deleción intersticial en el brazo corto del cromosoma 8 implicado en la translocación. Esta alteración se había producido "de novo" en el paciente, ya que los padres tenían cariotipo normal.

La aplicación de técnicas de hibridación "in situ" con fluorescencia (FISH) con sondas específicas de las regiones subteloméricas de los brazos cortos y largos de los cromosomas 4 y 8(p/q) (Figs. 2b y 2c) confirmó que se trataba de una translocación entre los brazos largos (q) de ambos cromosomas, estimándose los puntos de rotura entre las bandas 4q23 y 8q12.3 aproximadamente. La aplicación de FISH con la sonda específica para la región subtelomérica de brazo corto del cromosoma 8, así como para la región intersticial de brazo corto 8p23 (Fig.2.d) (RP11-375N15), mostraron las señales en posición correcta, indicando por tanto que se trata de una deleción intersticial entre las bandas 8p12 y 8p21.3.

La aplicación de la técnica de array-CGH, con la plataforma de Agilent y una resolución de 100 kb (Fig. 3) puso de manifiesto los puntos exactos donde se había producido el reordenamiento, así como la presencia de dos regiones delecionadas en tres de los puntos de rotura implicados

FIGURA 2. a) Cariotipo de alta resolución con la translocación entre los cromosomas 4 y 8. Las flechas indican los puntos de rotura en los cromosomas de la translocación; b) FISH con la sonda específica para las regiones subteloméricas del cromosoma 4 que muestra que la región 4q está en un cromosoma 8; c) FISH con la sonda específica para las regiones subteloméricas del cromosoma 8 que muestra que la región 8q se encuentra en el cromosoma 4, y d) FISH con la sonda específica para las región 8p23.1 que indica que esta región no está implicada en la deleción en 8p.



en el CCR. La primera región delecionada es la que previamente se había diagnosticado con FISH en el brazo corto del cromosoma 8, que queda perfectamente tipificada, exactamente de un tamaño de 11Mb y localizada entre las bandas 8p21.2 y 8p22 (chr 8: 12259094...34637264) (Fig. 3a). La segunda región delecionada aparece localizada en el brazo largo del cromosoma 4 (4q), justo a nivel del punto de rotura involucrado en la translocación (4q22.3)(chr 4: 91241706...101873920) (Fig. 3b) siendo de un tamaño de 1,6Mb.

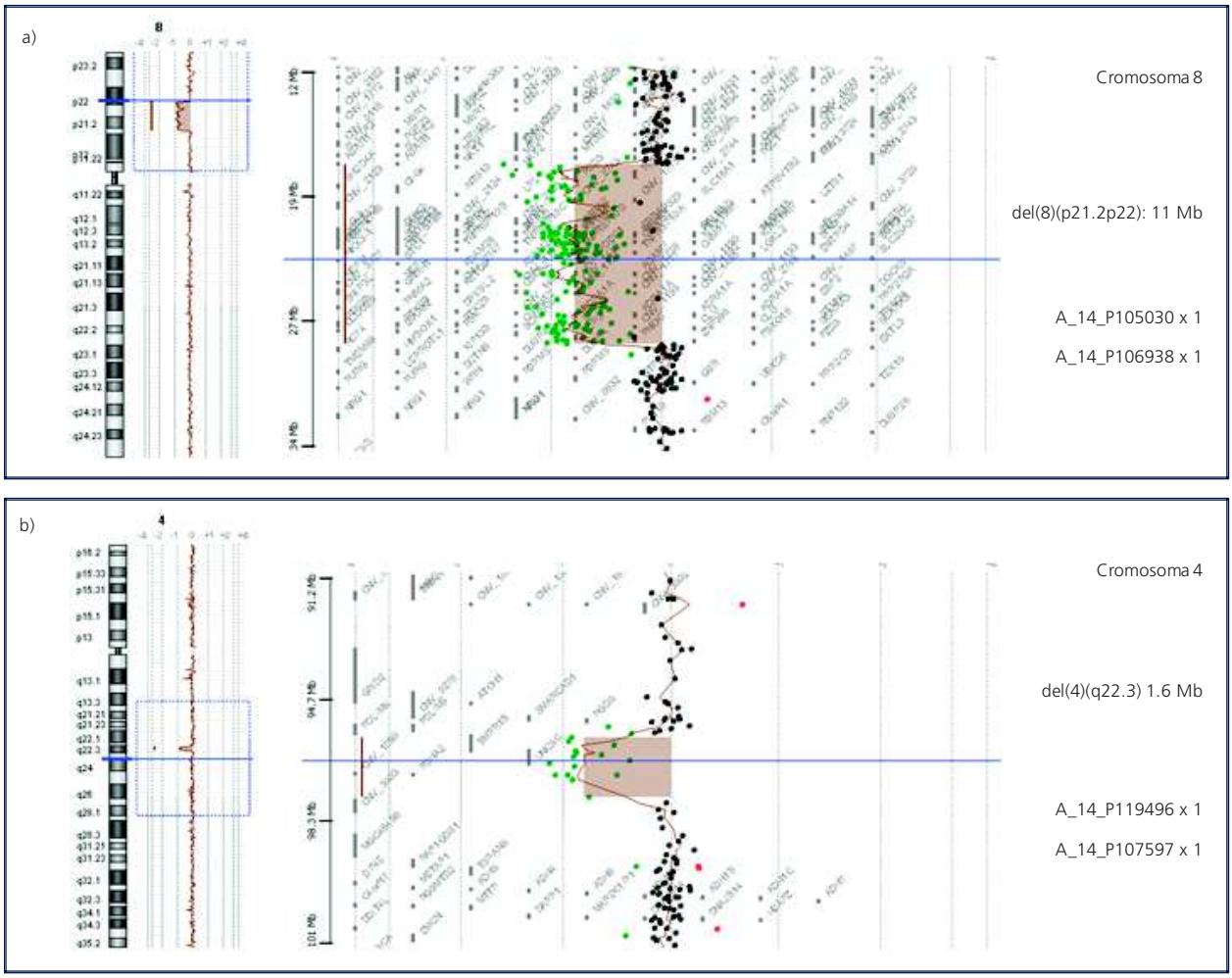
Discusión

Los CCRs son alteraciones cromosómicas que implican la ocurrencia de un mecanismo de alta complejidad intrínseca, debido a lo cual son muy poco frecuentes[3]; sobre todo aquellos CCRs intracromosómicos en los que un solo cromosoma sufre múltiples reordenamientos. De hecho, sólo hay 12 pacientes descritos con CCRs intracromosómicos en los que se han visto involucrados los cromosomas 1[4,5], 2[6,7], 4[8,9,10], 7[11], 9[12], 10[13], 16[14] y 21[15], y en los que se han observado entre 4 y 14 puntos de rotura.

A lo largo de los años, los CCRs han sido clasificados por los distintos autores teniendo en cuenta diferentes criterios que en la actualidad son (Tabla 1): en función de su ***herencia***, como heredados o "de novo", en función de su ***citogenética***, como balanceados o desbalanceados, del ***número de cromosomas implicados*** en el CCR, o del ***número de puntos de rotura*** ocurridos para que se genere dicho CCR[3]. Además, los CCRs también se clasifican dependiendo de su ***estructura*** (Fig. 4), de modo que se pueden diferenciar tres tipos: a) CCR con tres vías de intercambio (*three-way exchange CCR*) (Fig. 4a); b) CCRs raros (*Exceptional CCR*) (Fig. 4b); c) CCR con doble intercambio (*double two-way exchange CCR*) (Fig. 4c).

El paciente que se describe es portador de un CCR entre los cromosomas 4 y 8 que según la clasificación actual (Tabla 1), sería "de novo", intercromosómico, del Grupo II (se ha producido tras 5 puntos de rotura) y desbalancea-

FIGURA 3. Resultado de la CGH array. a) Muestra la deleción en 8p22.1p22, que abarca la región comprendida entre la región sombreada, como se puede apreciar por su desviación de la normalidad hacia la izquierda (11 Mb de tamaño) b) Muestra la deleción en 4q22.3, que abarca la región comprendida entre la región sombreada, como se puede apreciar por su desviación de la normalidad hacia la izquierda (1.6 Mb de tamaño).



do, (con array-CGH se han tipificado 2 regiones delecionadas).

Genes delecionados

Una revisión bibliográfica de las dos regiones cromosómicas que se han perdido en este paciente, ha permitido determinar los genes involucrados en las deleciones. La deleción producida en el cromosoma 4 abarca 1,6 Mb e involucra 4 genes para los que su función no se puede asociar claramente a la clínica de nuestro paciente. En cambio, la deleción originada en el cromosoma 8, que al ser de mayor tamaño involucra mayor número de genes, hay 4 (*FGF17, EXTL3, NEFL y ESCO2*) que pueden ser de interés para establecer una relación cariotipo-genotipo: el gen *FGF17* está implicado en el desarrollo celular embrionario, crecimiento celular, reparación tisular y crecimiento de tumores[16]. El gen *EXTL3* codifica para una enzima implicada en el ciclo de biosíntesis de heparán sulfato que juega un papel importante en el nervio óptico[17]. La deleción de este gen puede estar asociado con anomalías oculares como estrabismo y nistagmus. En la literatura hay descritos otros cinco pacientes con deleciones intersticiales en 8p y estas ano-

TABLA 1

DISTINTOS TIPOS DE CLASIFICACIÓN DE LOS CCRs
(según su herencia, citogenética, nº de cromosomas implicados, nº de puntos de rotura, y tres vías de formación para la estructura)

Tipo de transmisión	*Citogenética*	*Nº cromosomas implicados*	*Nº puntos de rotura*	*Estructura*
De "novo" Los progenitores tienen cariotipo normal	**Balanceado** No hay pérdida ni ganancia de material cromosómico	**Intercromosómicos** Dos o más cromosomas implicados	**Grupo I** 4 ó menos puntos de rotura	**CCR intercambio en tres vías** (Three way exchange CCR) 3 segmentos de 3 cromosomas distintos se translocan, no es recíproca
Familiar Uno de los progenitores tiene el mismo o similar CCR en el cariotipo	**Desbalanceado** Si hay pérdida y/o ganancia de material cromosómico	**Intracromosómicos** Un sólo cromosoma implicado	**Grupo II** Más de 4 puntos de rotura	**CCR raros** (Exceptional CCR) Uno o más cromosomas tienen mas de un punto de rotura
				CCR doble intercambio (Double two-way CCR) 2 o más translocaciones recíprocas, simples e independientes

malías oculares[18,19,20,21]. El gen *NEFL*, codifica para la proteína NEFL que está implicada en la degeneración de neuronas motoras[22]. Además la mutación del gen *NEFL* se ha asociado con el Síndrome de Charcot-Marie-Tooth[23], cuya clínica incluye atrofia de los nervios motores[24]. Por último el gen *ESCO2* codifica para una proteína necesaria para la cohesión de cromátidas hermanas tras la fase de síntesis de material cromosómico[25]. Mutaciones en este gen se han encontrado en 18 pacientes de 15 familias con Síndrome de Roberts[25]. La clínica que presentan los pacientes que padecen este síndrome incluye retraso del crecimiento prenatal, retraso mental, malformaciones por ausencia de partes de las extremidades de diferente gravedad, anomalías craneofaciales y micrognatia.

En un intento de relacionar la función de los genes delecionados con la clínica que presenta el paciente, observamos que el retraso en el desarrollo, la microcefalia y la micrognatia que presenta se podrían relacionar con el gen *FGF17*. El nistagmus podría ser relacionado con la deleción del gen *EXTL3*. Por último, aunque nuestro paciente no muestra neuropatía, en la literatura se han descrito 5 casos con deleciones intersticiales en 8p, que presentan neuropatías, o disfunción muscular. Por tanto no podemos descartar que el paciente pueda desarrollar estas alteraciones más adelante.

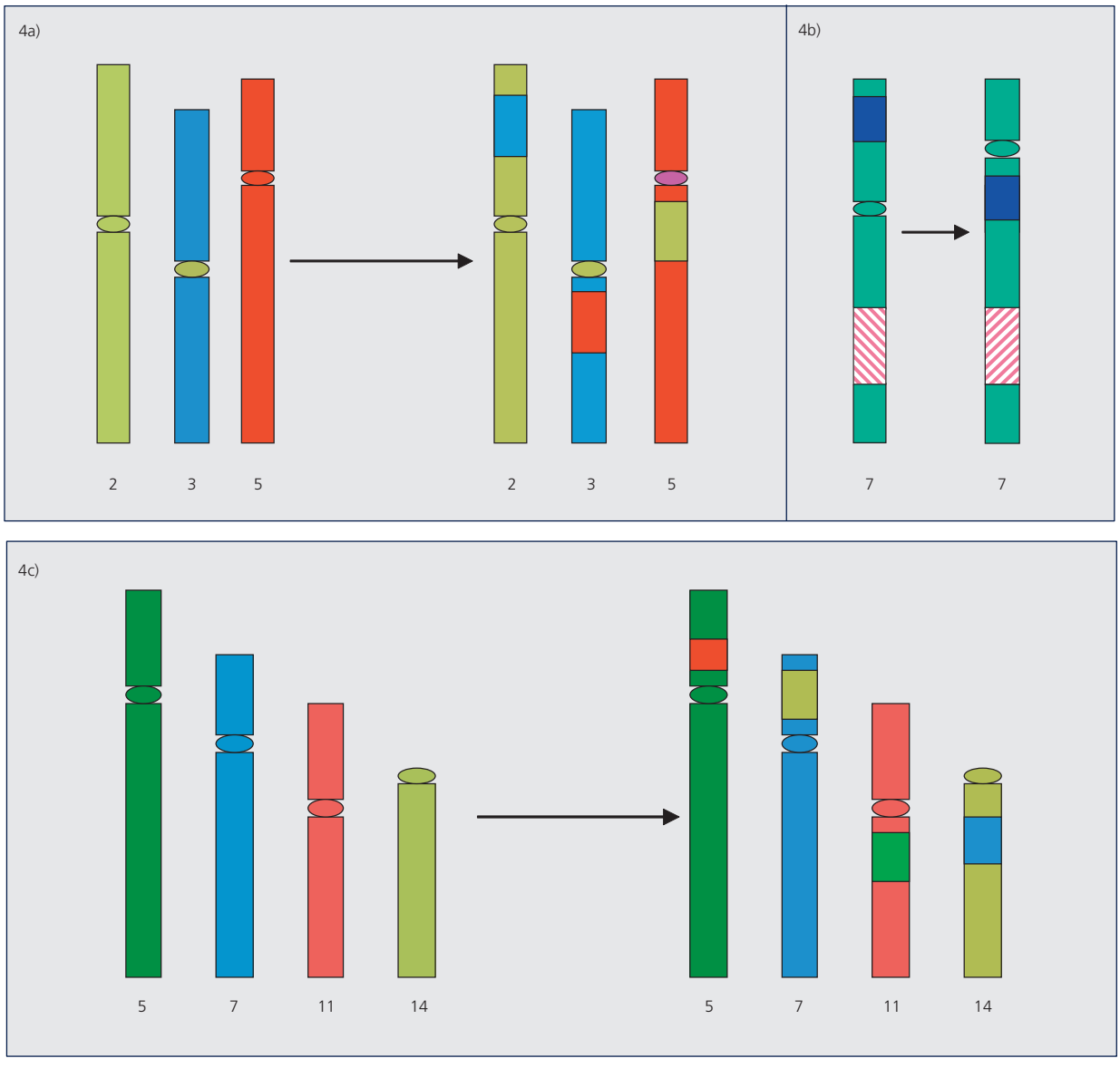
Mecanismo de formación

El hecho de que haya muy pocos casos descritos con un CCR, hace que se desconozcan los posibles mecanismos para su formación y estabilización. Houge y cols.[2], en 2003, propusieron que un mecanismo podría ser "un fallo en la reparación de un nudo en la división meiótica". Más tarde Rossenberg y cols.[26], proponían una "sucesión independientes en el tiempo de recombinaciones cromosómicas", mientras que para Thienpont y cols[9] creen que podría ser debido a "la yuxtaposición de múltiples dobles roturas (DSB) conteniendo dominios cromosómicos". Sin embargo Patsalis y cols.[3] en una revisión de los CCR en 2007, proponían que estos reordenamientos se producían tras una "catástrofe en los gametos" que podría generar un reordenamiento provisional e inestable, seguido de sucesivas roturas cromosómicas para conseguir estabilizar el cariotipo. No obstante, no existe unanimidad entre los distintos autores.

Teniendo en cuenta que el CCR que presenta el paciente que se describe involucra a dos cromosomas (el 4 y el 8), podemos hacer las siguientes consideraciones. El análisis de la secuencia de DNA del cromosoma 8 ha demostrado que casi la mitad de este cromosoma está compuesta por secuencias repetidas[27]. Diferentes estudios han concluido que estas secuencias repetidas predisponen a la recombinación desigual entre cromosomas homólogos, cuya con-

secuencia podría ser la formación de inversiones, duplicaciones y deleciones[28, 29, 30]. Cuando estas secuencias repetidas se localizan en cromosomas diferentes, pueden predisponer la formación de translocaciones. Además, estas secuencias contienen una familia de genes llamada *olfatory receptor* (ORs) que se distribuyen en *"clusters"* y se han localizado en todos los cromosomas humanos, algunos cromosomas contienen más de un cluster[31, 32]. Los cromosomas

FIGURA 4. Clasificación de los CCRs respecto a su estructura. a) Representación gráfica de "CCR intercambio de tres vías", los cromosomas 2, 3 y 5 se rompen y sufren una translocación no recíproca. De este modo un fragmento procedente del cromosoma 2 se trasloca al cromosoma 5, el fragmento del cromosoma 3 se trasloca al cromosoma 2 y por último el fragmento del cromosoma 5 se trasloca al cromosoma 3. b) Representación gráfica de CCR raro: el segmento rayado en el brazo largo del cromosoma 7, se rompe, se producen dos puntos de rotura, y sufre una inversión sin cambiar de posición, para a continuación el segmento azul del brazo corto se rompe, generando dos puntos de rotura y se inserta en un nuevo punto de rotura en el brazo largo del cromosoma 7. c) Representación gráfica de CCR de doble intercambio: los cromosomas 5 y 11 sufren una translocación recíproca, es decir, un fragmento del cromosoma 5 se trasloca en el cromosoma 11 y viceversa y al mismo tiempo ocurre una traslocación recíproca entre los cromosomas 7 y 14.



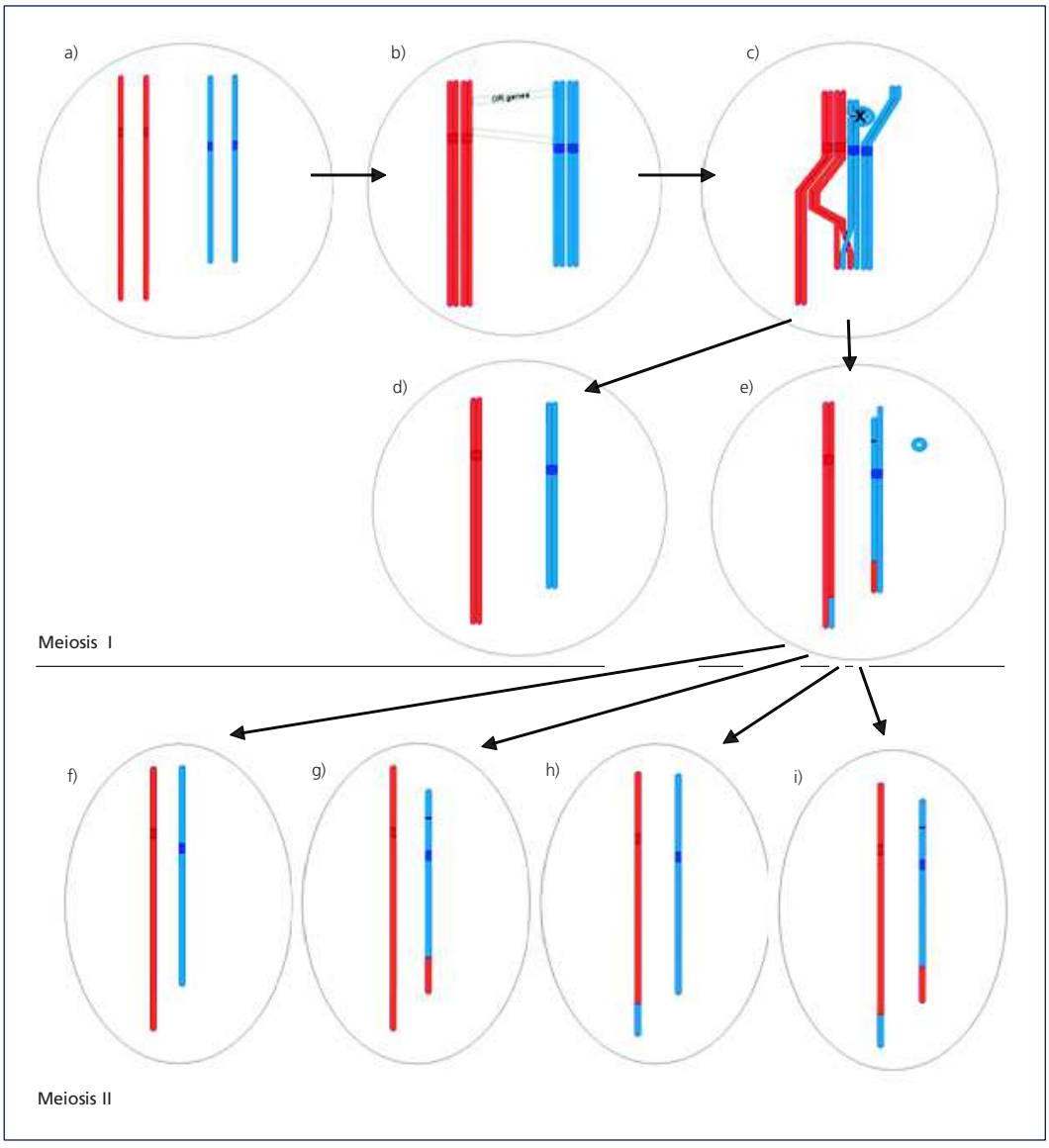
4 y 8 presentan secuencias repetidas y la familia de genes ORs distribuidas en *"clusters"* cercanos a los puntos de rotura. Por tanto, estas características podrían explicar el hecho de que las translocaciones entre estos dos cromosomas sean relativamente frecuentes. Esto también apoyaría la teoría de que la familia de genes ORs tienen un papel muy importante en la producción de anomalías cromosómicas estructurales[33]. Todos estos aspectos permiten hipotetizar que exista un mecanismo que altere las recombinaciones cromosómicas durante la meiosis, que podría ser causa de estos CCR. Esta familia de genes, ORs, igualmente pueden ser las responsables de las deleciones (8p22) y duplicaciones invertidas (8p21.1-p23.2) producidas en el brazo corto del cromosoma 8[34]. Las deleciones y duplicaciones invertidas son el resultado de la alineación errónea de las repeticiones directas en los cromosomas homólogos y un solo cruzamiento entre la repetición distal y proximal del segmento implicado[30].

Como ya se ha comentado, entre los cromosomas 4 y 8 existen secuencias homólogas[33] que podrían dar lugar a la unión de ambos cromosomas en la división meiótica y producir el CCR en el paciente. Por tanto, tras revisar la literatura proponemos distintos pasos que pudieron ocurrir en este paciente para la formación del CCR. En la Fig. 5, se parte de una célula con las dos parejas de cromosomas 4 (en rojo) y 8 (en azul). Esta célula, va a entrar en el proceso de meiosis (Fig. 5a), por tanto, primero duplica el material cromosómico y luego durante la profase de la meiosis I tiene lugar la unión de los cromosomas homólogos (Fig. 5b). Debido a las secuencias homólogas, existentes entre los cromosomas 4 y 8, proponemos que se formaría un tetravalente por la unión de los cuatro cromosomas, los dos 4 y los dos 8 (Fig. 5c). Esta sinapsis anormal, podría alterar el proceso de recombinación normal que se produce en esta fase, dando lugar a una recombinación entre las secuencias homólogas, provocando la translocación entre los brazos largos de los cromosomas 4 y 8. A su vez, en el brazo corto del cromosoma 8 se podría haber producido un loop, debido a una recombinación entre dos secuencias homólogas de 8p, que daría lugar a una deleción en anillo que se pierde (Fig. 5c). Una vez finalizada la recombinación, esta célula daría las dos células hijas al final de meiosis I. En esta fase una de ellas podría tener los cromosomas 4 y 8 normales (Fig. 5d) y la otra los dos cromosomas derivados (Fig. 5e). Durante la meiosis II cada una de estas dos células se dividirían de nuevo para dar lugar a dos gametos cada una, que en el caso de la célula que lleva los dos cromosomas derivados podría dar lugar a dos posibles gametos de cuatro tipos distintos: uno de ellos con los cromosomas 4 y 8 normales (Fig. 5f), otro con el cromosoma 4 normal y el cromosoma 8 alterado (Fig. 5g), otro con el cromosoma 8 normal y el cromosoma 4 alterado (Fig. 5h) y, por último, el gameto con los cromosomas 4 y 8 alterados, portador de la translocación y deleción que tiene nuestro paciente (Fig. 5i).

Referencias

1. Pai GS, Thomas GH, Mahoneu W, Migeon BR. Complex chromosomal rearrangements. Report of a new case and literature review. Clin Genet. 1980; 18: 436-444.
2. Houge G, Liehr T, Schoumans J, Ness GO, Solland K, Stake H, Claussen U, Stromme P, Akre B, and Vermeulen S. Ten years follow up a boy with a complex chromosomal Rearrangement: Going a >5 to 15 Breakpoint CCR. Am J Med Genet A 2003; 118: 235-240.
3. Patsalis PC. Complex chromosomal Rearrangements. Genet counseling, vol.18, Nº 1,2007, pp 57-69.
4. Gajecka M, Glotzbach CD, Shaffer LG. Characterization of a complex rearrangement with interstitial deletions and inversion on human chromosome 1. Chromosome Res. 2006; 14(3):277-282.
5. Lindstrand A, Malgren H, Sahlén S, Xin H, Schoumans J, Blennow E. Molecular cytogenetic characterization of a constitutional, highly complex intrachromosomal rearrangement of chromosome 1, with 14 breakpoints and 0.5 Mb submicroscopic deletion. Am J Med Genet Part A.2008; 146A:3217-3222.
6. Van Esch H, Syrrou M, Lagae L. Refractory photosensitive epilepsy associated with a complex rearrangement of chromosome 2. Neuropediatrics. 2002;33(6):320-3.
7. Shim SH, Wyandt HE, McDonald-McGinn DM, Zackai EZ, Milunsky A. Molecular cytogenetic characterization of multiple intrachromosomal rearrangements of chromosome 2q in a patient with Waardenburg's syndrome and other congenital defects. Clin Genet. 2004; 66: 46-52.
8. Romain DR, Columbano-Green LM, Parfitt RG, Chapman CJ, Smythe RH, Gebbie OB. A complex structural rearrangement of chromosome 4 in a woman without phenotypic features of Wolf-Hischhorn syndrome. Clin Genet. 1985; 28:166-172.
9. Thienpont B, Gewilligb M, Frynsa J, Devriendta K, Vermeescha J. Molecular cytogenetic characterization of a constitutional complex intrachromosomal 4q rearrangement in a patient with multiple congenital anomalies. Cytogenet Genome Res. 2006; 114:338-341.
10. Piovani G, Borsani B, Bertini V, Kalscheuer VM, Viertel P, Belloti D, Valseriati D, Barlati S. Unexpected identification of two interstitial deletions in a patient with a pericéntrica inversion of a chromosome 4 and a abnormal phenotype. Eur J Med Genet. 2006; 49:215-223.
11. De Vries B, Pfundt R, Leisink M, Koolen D, Vissers L, Janssen I, Van Reijmersdal S, Nillesen W, Huys E, De Leeuw N, Smeets D, Sistermans E, Feuth T, Van Ravenswaaij-Arts C, Van Kessel A, Schoenmakers E, Brunner H, Veltman J. Diagnostic Genome Profiling in Mental Retardation. Am J Hum Genet. 2005; 77(4): 606–616.
12. Gijsbers AC, Bijlsma EK, Weiss MM, Bakker E, Breuining MH, Hoffer MJ, Ruivenkamp CA. A 400kb duplication, 2.4Mb triplication and 130kb duplication of 9q34.3 in a patient with severe mental retardation. Eur J Med Genet. 2008; 51(5):479-87.
13. Tuck-Muller C, Varela M, Li S, Pridjian G, Chen H, Wertelecki W. A complex five breakpoint intrachromosomal rearrangement ascertained through two recombinant offspring. Am J Med Genet. 1996; 63:392-395.
14. Chudoba I, Hickmann G, Friedrich T, Jauch A, Kozlowski P, Senger G. mBAND: a high resolution multicolor banding technique for the

FIGURA 5. Mecanismo de formación. a) En color rojo se ha representado el cromosoma 4 y en azul el cromosoma 8. b) Replicación de material cromosómico e unión de cromosomas homólogos. c) Formación del tetravalente y recombinación entre 4q y 8q, y formación del loop en 8p. d) Célula hija con cromosomas normales. e) Célula hija con cromosomas derivados y un anillo resultante de la recombinación en 8p que se pierde. En Meiosis II se produce la formación de los gametos de los cuales f) es portador de cromosomas normales, g) lleva una duplicación de 4q y deleciones en 8p y 8q, que no es viable, h) lleva una duplicación en 8q y deleción en 4q, que no es viable, i) lleva una deleción 8p y traslocación entre 4q y 8q que provoca una deleción de pequeño tamaño en 4q, que es viable y heredado por nuestro propósitus.



detection of complex intrachromosomal aberrations. Cytogenet Genome Res. 2004; 104:390-393.

15. Weise A, Rittinger O, Sterke H, Ziegler M, Claussen U, Liehr T. De novo 0 break event in one chromosome 21 combined with a microdeletion in 21q22.11 in mentally retarded boy with short stature. Cytogenet Genome Res. 2003; 103:14-16.
16. Hoshikawa M, Ohbayashi N, Yonamine A, Konishi M, Ozaki K, Fukui S, Itoh N. Structure and expression of a novel fibroblast growth factor, FGF-17, preferentially expressed in the embryonic brain. Biochem. Biophys Res Commun. 1998; 244: 187-191.
17. Klopocki E, Fiebig B, Robinson P, Tönnies H, Erdogan F, Ropers HH, Mundlos S, Ullmann R. A novel 8 Mb interstitial deletion of chromosome 8p12-p21.2. Am J Med Genet A. 2006;140(8):873-7.

18. Beighle C, Karp LE, Hanson JW, Hall JG, Hoehn H. Small structural changes of chromosome 8. Two cases with evidence for deletion. Hum Genet. 1977; 38(1):113-21.
19. Chilcote RR, Le Beau MM, Dampier C, Pergament E, Verlinsky Y, Mohandas N, Frischer H, Rowley JD. Association of red cell spherocytosis with deletion of the short arm of chromosome 8. Blood. 1987; 69(1):156-9.
20. Lux SE, Tse WT, Menninger JC, John KM, Harris P, Shalev O, Chilcote RR, Marchesi SL, Watkins PC, Bennett V, et al. Hereditary spherocytosis associated with deletion of human erythrocyte ankyrin gene on chromosome 8. Nature 1990; 345: 736-739
21. Devriendt K, Matthijs G, Van Dael R, Gewillig M, Eyskens B, Hjalgrim H, Dolmer B, McGaughran J, Bröndum-Nielsen K, Marynen P, Fryns JP, Vermeesch JR. Delineation of the critical deletion region for congenital heart defects, on chromosome 8p23.1. Am J Hum Genet. 1999; 64: 1119-1126.
22. Lin H, Zhai J, Schlaepfer WW. RNA-binding protein is involved in aggregation of light neurofilament protein and is implicated in the pathogenesis of motor neuron degeneration. Hum Molec Genet. 2005; 14: 3643-3659.
23. Mersiyanova IV, Perepelov AV, Polyakov AV, Sitnikov VF, Dadali EL, Oparin RB, Petrin AN, Evgrafov OV. A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. Am J Hum Genet 2000; 67: 37-46.
24. Gardner M & Sutherland G. Chromosome abnormalities and genetic counselling. Third edition. Oxford: p.186-194.
25. Vega H, Waisfisz Q, Gordillo M, Sakai N, Yanagihara I, Yamada M, van Gosliga D, Kayserili H, Xu C, Ozono K, Jabs EW, Inui K, Joenje H. Roberts syndrome is caused by mutations in ESCO2, a human homolog of yeast ECO1 that is essential for the establishment of sister chromatid cohesion, Nat Genet. 2005; 37: 468–470.
26. Rossenberg C, Knijnenburg J, Chauffaille ML, Brunoni D, Catelani AL, Sloos W, Szuhai K, Tanke HJ. Array CGH detection of a criptic deletion in a complex chromosome rearrangement. Hum Genet. 2005; 116:390-394.
27. Nusbaum C, Mikkelsen TS, Zody MC, Asakawa S, Taudien S, Garber M, Kodira CD, Schueler MG, Shimizu A, Whittaker CA, Chang JL, Cuomo CA, Dewar K, FitzGerald MG, Yang X, Allen NR, Anderson S, Asakawa T, Blechschmidt K, Bloom T, Borowsky ML, Butler J, Cook A, Corum B, DeArellano K, DeCaprio D, Dooley KT, Dorris L 3rd, Engels R, Glöckner G, Hafez N, Hagopian DS, Hall JL, Ishikawa SK, Jaffe DB, Kamat A, Kudoh J, Lehmann R, Lokitsang T, Macdonald P, Major JE, Matthews CD, Mauceli E, Menzel U, Mihalev AH, Minoshima S, Murayama Y, Naylor JW, Nicol R, Nguyen C, O'Leary SB, O'Neill K, Parker SC, Polley A, Raymond CK, Reichwald K, Rodriguez J, Sasaki T, Schilhabel M, Siddiqui R, Smith CL, Sneddon TP, Talamas JA, Tenzin P, Topham K, Venkataraman V, Wen G, Yamazaki S, Young SK, Zeng Q, Zimmer AR, Rosenthal A, Birren BW, Platzer M, Shimizu N, Lander ES. DNA sequence and analysis of human chromosome 8. Nature. 2006; 439(7074):331-5.
28. Lupski JR. Genomic Disorders: Structural features of the genome can Lead to DNA rearrangements and human disease traits. Trends Genet. 1998; 14: 417-422
29. Ji Y, Eichler EE, Schwartz S, Nicholls RD. Structure of chromosomal duplicons and their role in mediating human genomic disorders. Genome Res. 2000; 10(5):597-610. Review.
30. Small K, Iber J, Warren ST. Emerin deletions reveals a common X chromosome inversion mediated by inverted repeats. Nat Genet. 1997; 16: 96-99.
31. Trask BJ, Massa H, Brand-Arpon V, Chan K, Friedman C, Nguyen OT, Eichler E, Vanden Engh G, Rouquier S, Shizuya H, Giorgi D. Large multi-chromosomal duplications encompass many members of the olfactory receptor gene family in the human genome. Hum Mol Genet. 1998; 7:2007-2020.
32. Mombearts P. Odorant receptor genes in humans. Curr Opin Genet Dev. 1999; 9:315-320.
33. Giglio S, Broman KW, Matsumoto N, Calvari V, Gimelli G, Neumann T, Ohashi H, Voullaire L, Larizza D, Giorda R, Weber JL, Ledbetter DH, Zuffardi O. Olfactory receptor-gene clusters, genomic-inversion polymorphisms, and common chromosome rearrangements. Am J Hum Genet. 2001;68(4):874-83.
34. Vermeesch JR, Thoelen R, Salden I, Raes M, Matthijs G, Fryns JP. Mosaicism del(8p)/inv dup(8p) in a dysmorphic female infant: a mosaic formed by a meiotic error at the 8p OR gene and an independent terminal deletion event. J Med Genet. 2003 Aug;40(8):e93

III.
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA: ANÁLISIS DE LOS DATOS DEL REGISTRO DEL ECEMC EN EL PERÍODO 1980-2008

E. Bermejo[1-3], L. Cuevas[2,3], Grupo Periférico del ECEMC[4], y M.L. Martínez-Frías[2,3,5]

[1]*Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*
[2]*ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*
[3]*CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid.*
[4]*Los integrantes del Grupo Periférico del ECEMC aparecen detallados en la Sección IX de este Boletín.*
[5]*Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.*

Summary

Title: Epidemiological surveillance of congenital anomalies in Spain: Analysis of the data from the ECEMC's Registry in the period 1980-2008.

The Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) is a programme for research on congenital anomalies. It was created in 1976 by Prof. Martínez-Frías, as a hospital-based, case-control registry of newborn infants in Spain. Since its foundation, it has surveyed a total population of more than 2.6 million births, and studied more than 39,900 consecutive infants with congenital anomalies. According to the most recent data, the coverage of the registry reaches 21.55% of total births in Spain. The global frequency of infants with congenital defects has significantly decreased along the time, from 2.22% in the base period (1980-1985), to 1.03% in 2008. This significant decrease is mainly attributable to the impact of prenatal diagnosis and further interruption of some affected pregnancies, which is legal in Spain since 1985. Such a decrease has been observed in most of the Spanish Autonomic Regions (see Fig. 1) and participating hospitals, being statistically significant in many of them. The only Autonomic Region in which an increase was detected is *Extremadura*, where the base frequency was quite low due to a small coverage of births, in a period during which the most complicated pregnancies, and infants with serious birth defects, had to be referred to other regions (a situation that has changed since the basal period).

From the periodic analysis of the frequency of a group of 33 defects selected due to their relatively high base frequency or morbidity/mortality that they bear, only the heart/great vessels defects, and unilateral renal agenesis, have increased along the time, possibly as a result of increasing facilities for their diagnosis.

The temporal-spatial analyses mostly detected decreases in the frequency of many of the defects studied in several Spanish Autonomic Regions. However, there were also some increases. Specifically, in the frequency of anophthalmia/microphthalmia in the *Región de Murcia*, cleft palate in *Aragón*, oesophageal atresia/stenosis in *Galicia*, and anal-rectal atresia/stenosis in *Canarias*. Regarding anophthalmia/microphthalmia in the *Región de Murcia*, after excluding one case with a chromosomal abnormality and another one with familial Waardenburg syndrome, the increase lost its statistical significance, and apparently there was not any common denominator among the other cases registered, apart from the area of birth. With respect to the increase of oesophageal atresia/stenosis in *Galicia*, this was due to the birth of 4 cases in 2008, without any known common characteristic from which a causal relationship could be inferred. This defect will be subject to a special surveillance during the next months. Concerning the increase of cleft palate in *Aragón*, there was not any sign of a common cause restricted to this geographical area either. The last increase was based on the birth of 3 clinically different cases with anal atresia in *Canarias*, and no causal agent could be specifically linked to this area.

From this report, it is clear the crucial role of the ECEMC system in the epidemiological surveillance of congenital anomalies in Spain, given its long experience since 1976, its huge database, the network of hospitals established, and the close and dynamic collaboration between its participants. This has enabled not only to calculate the birth frequency of congenital defects in Spain on a consecutive series on non-selected newborn infants, in a live and active system, but also to study their evolution along the time, and their geographical distribution, as well as their clinical diagnosis.

FIGURE 1.
Map of Spain and its Autonomous Regions.

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 8, 2009. ISSN: 0210-3893

Introducción

Como parte del proceso de *vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas* que habitualmente se realiza en el ECEMC, se resumen en el presente capítulo los principales resultados de la misma, según el análisis más reciente llevado a cabo incluyendo los datos hasta diciembre de 2008. Con la publicación de estos resultados, pueden actualizarse la planificación de recursos, el establecimiento de prioridades, la toma de decisiones, y la definición de estrategias preventivas, formativas e informativas en relación con los defectos congénitos. Este informe, que se publica con periodicidad anual en el "Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología", también se encuentra disponible, a partir de 2002, a través de Internet, en la Biblioteca Virtual en Salud del Instituto de Salud Carlos III (http://bvs.isciii.es/E/mono_tem.php#2), con acceso público, haciéndolo así asequible a todos los profesionales interesados en el estudio de los defectos congénitos, su prevención y el establecimiento de estrategias preventivas y asistenciales.

Material analizado

En el presente capítulo se han analizado los datos registrados por el ECEMC en el período comprendido entre 1980 y 2008, ambos inclusive. Es decir, que incluye un año más que el análisis publicado el pasado año[1]. Aunque la recogida de datos se inició desde la creación del ECEMC por la Prof. Martínez-Frías en 1976, en los 4 primeros años del programa únicamente se registró información sobre los recién nacidos vivos, comenzando a recoger datos sobre los recién nacidos muertos en enero de 1980. Por ese motivo, para el período 1976-1979 es posible calcular la frecuencia de defectos congénitos entre los recién nacidos vivos, pero no entre los recién nacidos muertos ni entre el total de recién nacidos, mientras que a partir de 1980 está disponible la frecuencia global sobre el total de recién nacidos, sean éstos nacidos vivos o muertos prenatalmente. Por ello, en este capítulo se incluyen los datos registrados a partir de 1980.

La metodología del ECEMC se encuentra detallada en el "Manual Operacional del ECEMC"[2], que constituye el marco normativo por el que se rigen todos los participantes en este programa, y está también disponible, extractada, en el Boletín del ECEMC publicado en 2005[3], accesible a través de Internet. En el Cuadro 1 se resumen las principales características del Registro del ECEMC, que es necesario conocer para la mejor comprensión e interpretación de los resultados incluidos en este capítulo.

Desde 1976 hasta 2008, se han controlado en el ECEMC 2.607.113 nacimientos, procedentes de 146 hospitales ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra, sin que hasta el momento hayan participado hospitales de las Ciudades Autónomas de

CUADRO 1.
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEL REGISTRO DEL ECEMC

- **Diseño del registro:** Caso-control.
- **Tipo de base:** Hospitalaria.
- **Ambito:** Todas las Comunidades Autónomas de España.
- **Unidad temporal del registro:** Mes.
- **Unidad espacial del registro:** Hospital con maternidad.
- **Período de funcionamiento:** Desde Abril de 1976 hasta la actualidad.
- **Hospitales participantes:** 147. Se detallan en la Sección X de este Boletín.
- **Médicos participantes:** 371. Figuran en la Sección IX de este Boletín y constituyen el Grupo Periférico del ECEMC.
- **Definición de Caso:** Todo recién nacido en cualquiera de los hospitales participantes, que presente algún defecto mayor o menor detectable durante los tres primeros días de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración de los neonatos. Por cada Caso se selecciona un Control.
- **Definición de Control:** Siguiente recién nacido del mismo sexo que el caso, que nace en el mismo hospital, siempre que no presente defectos congénitos.
- **Período de detección:** 3 primeros días de vida.
- **Seguimiento:** En casos seleccionados.
- **Datos que se recogen:** 312 datos por cada recién nacido incluido en el registro (sea caso o control). Incluyen información sobre la historia obstétrica y familiar, historial reproductivo, datos sobre reproducción asistida, datos demográficos, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades y tratamientos crónicos paternos, tratamientos farmacológicos maternos durante la gestación, exposición a factores físicos, exposiciones ocupacionales del padre y la madre, tanto durante la gestación como en los 5 años previos a la misma, hábitos tóxicos maternos y otros datos relativos al embarazo.
- **Criterio para realización del Estudio citogenético de alta resolución (850 bandas):** Debe realizarse a todo recién nacido con al menos un defecto congénito mayor o dos defectos menores.

Ceuta y Melilla. Entre ese total de nacimientos, se detectaron defectos congénitos en 39.902 recién nacidos, que fueron registrados como casos, habiendo registrado un número similar de controles sanos, que constituyen el grupo de comparación en la investigación sobre variables y factores de riesgo.

Es importante destacar que el ECEMC está integrado por dos grupos, el *Grupo Periférico* y el *Grupo Coordinador*, que en estrecha colaboración desarrollan todas las labores del registro y posterior investigación. El Grupo Periférico está constituido por 371 médicos participantes (neonatólogos, pediatras u obstetras, y algunos anatomopatólogos), que aparecen detallados en la Sección IX de este Boletín, y que voluntariamente deciden participar en el ECEMC, comprometiéndose a seguir estrictamente la metodología. Los miembros del Grupo Periférico son los encargados de la identificación de los casos y controles y la recogida de todos los datos. El Grupo Coordinador desarrolla su actividad en el CIAC (Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas) del Instituto de Salud Carlos III, y es el encargado de recibir toda esa información, procesarla, establecer y aplicar múltiples controles de calidad, y analizar los datos de forma multidisciplinar con distintos enfoques: clínico, dismorfológico, citogenético, molecular, teratológico y epidemiológico. Con dicho enfoque multidisciplinar y con una organización en red multicéntrica, se aborda en el ECEMC la investigación sobre los defectos congénitos en las distintas líneas establecidas.

1. Población estudiada

En este capítulo se muestran los resultados del análisis de los datos registrados por el ECEMC desde **Enero de 1980 hasta Diciembre de 2008**, tal como se ha indicado más arriba.

En la Tabla 1 se puede observar el número de nacimientos controlados por el ECEMC en distintos períodos, el número de casos con defectos congénitos detectados en el total anterior, y la frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos, expresada en porcentaje, y calculada a partir de las dos cifras anteriores. Las 5 primeras líneas de datos se refieren a los recién nacidos vivos (RNV), las 4 siguientes a los recién nacidos muertos (RNM), y las 4 de la parte inferior corresponden al total de nacimientos (RNV+RNM). Como también se ha explicado anteriormente, los datos sobre RNV están disponibles desde 1976, mientras que los de los RNM y los del total de nacimientos, corresponden al período 1980-2008, puesto que los datos sobre RNM se están recogiendo desde Enero de 1980.

Desde ese momento, como se aprecia en las líneas inferiores de la Tabla 1, el ECEMC controló un total de 2.463.134 recién nacidos (RNV+RNM), de los que 37.545 (1,52%) presentaron defectos congénitos detectados durante los tres primeros días de vida. Sin embargo, esa frecuencia global no se ha mantenido estable a lo largo del tiempo, sino que ha venido disminuyendo progresivamente. Ese descenso es debido, fundamentalmente, a que en 1985 se aprobó en

TABLA 1

POBLACIÓN ESTUDIADA EN LOS DIFERENTES PERÍODOS DE TIEMPO

	RN con Defectos Congénitos		
	Nº.	*%*	*Total RN*
Recién nacidos vivos			
Periodo: Abril 1976-diciembre 1979	2.357	1,64	143.979
Periodo: 1980-1985	8.280	2,18	379.123
Periodo: 1986-2007	27.508	1,40	1.964.048
Periodo: 2008	1.086	1,03	105.756
Total	39.231	1,51	2.592.906
Recién nacidos muertos			
Periodo: 1980-1985	208	6,37	3.267
Periodo: 1986-2007	452	4,29	10.541
Periodo: 2008	11	2,76	399
Total	671	4,72	14.207
Recién nacidos vivos+muertos			
Periodo: 1980-1985	8.488	2,22	382.390
Periodo: 1986-2007	27.960	1,42	1.974.589
Periodo: 2008	1.097	1,03	106.155
Total	37.545	1,52	2.463.134

España la ley Orgánica 9/1985 (BOE del 12 de Julio), por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo en determinados supuestos, entre los que se encuentra la detección prenatal de defectos congénitos. Ello implica que a partir de ese año, la frecuencia de los defectos congénitos en el momento del nacimiento está siendo menor que la registrada antes de la aprobación de la citada ley. Por ese motivo, aunque varios de los análisis temporales de la frecuencia en este capítulo se han realizado año a año, en diversas tablas (como por ejemplo la Tabla 1) se han desglosado los datos globales en tres períodos:

- 1980-1985: La frecuencia registrada en ese período, al no ser legales en España las interrupciones del embarazo tras la detección de alteraciones fetales, se considera la *frecuencia basal* de los defectos congénitos en España. Este período se denomina *período base, o período de referencia*.
- 1986-2007: En este período, tras la aprobación de la citada ley, la frecuencia observada está influida, en mayor o menor medida, por la posibilidad de interrumpir la gestación si se detectan alteraciones en el feto.
- 2008: Es el año más reciente incluido en el período de estudio y, por tanto, las cifras observadas en 2008 son muestra del escenario actual de la frecuencia de los defectos congénitos en España.

En este epígrafe se pretende únicamente explicar qué datos se han estudiado y cómo se han analizado. Más adelante, en el apartado de Resultados y Comentarios de la vigilancia epidemiológica, se comentará de forma más concreta y detallada la evolución de la frecuencia de defectos congénitos en España.

2. Cobertura del registro del ECEMC

Para estimar la cobertura del registro del ECEMC, se ha calculado el porcentaje de nacimientos controlados por el ECEMC en cada Comunidad Autónoma y en toda España, con respecto al total de nacimientos contabilizados por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Ese porcentaje ofrece una estimación acerca de la representatividad de los datos obtenidos y analizados por el ECEMC.

Los datos definitivos más recientes ofrecidos por el INE en el momento de elaborar este Boletín[4], corresponden a los nacimientos ocurridos en el año 2007, ya que los relativos a 2008 son aún provisionales. En la Tabla 2 figura la cobertura del registro del ECEMC en cada circunscripción autonómica y para el total de España, en el año 2007. La cobertura global del registro del ECEMC asciende al 21,55% del total de nacimientos en España, puesto que controló 106.155 de los 492.527 nacimientos ocurridos en España. Por lo que se refiere a la cobertura por Autonomías, es muy diversa. En 2007 no se contó con la colaboración de la Comunidad Foral de Navarra, ni de las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla. En todas las Comunidades la cobertura es superior al 13% de los nacimientos, salvo en la Comunidad de Madrid, y en Cantabria. La cobertura es especialmente elevada en la Región de Murcia (donde el ECEMC controló el 80,99% de los nacimientos), Extremadura (71,63%), Castilla-La Mancha (63,95%), y Castilla y León (40,06%).

Métodos

1. Metodología estadística:

A lo largo de este capítulo, se han analizado tres tipos de distribuciones de la frecuencia: la *distribución temporal* (por años o por períodos de tiempo más amplios), la *distribución geográfica* (por Comunidades Autónomas), y la *distribución témporo-espacial* (analizando simultáneamente la frecuencia por períodos de tiempo y por Comunidades Autónomas).

Las **distribuciones temporales**, se han analizado mediante modelos de regresión lineal, ajustando cada distribución de frecuencias a una recta, estudiando si la distribución se ajusta al modelo lineal, y observando si la tendencia global (creciente o decreciente) es, o no, estadísticamente significativa. Para determinar si la tendencia es creciente o decreciente, se calcula el valor de la pendiente de la recta, representada como "**b**", de modo que si "b" es positiva, la tendencia es de incremento, mientras que si "b" es negativa la tendencia es decreciente. La intensidad del incremento o el descenso viene determinada por el valor absoluto de "b", de tal forma que a mayor valor absoluto de "b", mayor intensidad del aumento o disminución de la frecuencia. El valor de "b" se ha expresado en tanto por 10.000, indicando así, como promedio, cuántos casos más, o cuántos casos menos, nacen cada año con el defecto en cuestión, por cada 10.000 nacimientos. Por ejemplo, si b= 0,34, lo que se registra es un incremento de la frecuencia a lo largo del tiempo, a razón de 0,34 casos más cada año por cada 10.000 nacimientos, o lo que es lo mismo, 34 casos más al año por cada millón de nacimientos. Por el contrario, si el valor de b fuera -0,34, indicaría que cada año se producen 34 casos menos por cada millón de nacimientos. A partir de este modelo de regresión lineal, se han hecho dos tipos de inferencias, mediante el cálculo de la ji-cuadrado (χ^2):

- Se ha calculado la ji-cuadrado con un grado de libertad (en las gráficas figura como $\chi^2_{TEND.}$), para conocer si la tendencia global es estadísticamente significativa. Cuando dicha tendencia es estadísticamente significativa, en

las gráficas de distribución temporal se ha incluido el valor de "b", expresado en tanto por 10.000.

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

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

Cuando en lugar de analizar los datos año a año, se han estudiado agrupados en períodos más amplios, se han considerado los 3 períodos indicados en el apartado de "Material analizado": el período base (1980-1985), el período posterior a la aprobación de la ley que permite la IVE tras la detección de alteraciones fetales (1986-2007), y el año 2008.

En lo que respecta a la metodología de análisis de la **distribución geográfica de la frecuencia (por Comunidades Autónomas)**, con el fin de determinar si dicha distribución es homogénea o heterogénea, se ha calculado la ji-cuadrado con k-1 grados de libertad, donde "k" es el número de CC.AA. que han aportado datos en el período con-

TABLA 2

COBERTURA DEL REGISTRO DE NACIMIENTOS DEL ECEMC
(Según datos del INE para 2007)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	*NACIMIENTOS EN EL ECEMC Año 2007*	*NACIMIENTOS EN ESPAÑA Año 2007*	*COBERTURA ECEMC EN 2007 (%)*
Andalucía	12.846	96.387	13,33
Aragón	2.122	12.912	16,43
Principado de Asturias	1.783	7.956	22,41
Islas Baleares [(a)]	3.677	11.871	30,97[(a)]
Canarias [(b)]	3.545	19.667	18,03[(b)]
Cantabria	562	5.286	10,63
Castilla-La Mancha	12.777	19.980	63,95
Castilla y León	8.037	20.060	40,06
Cataluña	11.177	84.173	13,28
Comunidad Valenciana	14.548	54.520	26,68
Extremadura	7.286	10.172	71,63
Galicia	4.343	21.833	19,89
La Rioja	669	3.269	20,46
Comunidad de Madrid	4.232	75.524	5,60
Región de Murcia	15.078	18.617	80,99
Comunidad Foral de Navarra	0	6.616	0,00
País Vasco	3.473	20.876	16,64
Ceuta y Melilla	0	2.808	0,00
TOTAL	**106.155**	**492.527**	**21,55**

(a) Los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Mahón, Manacor y Palma de Mallorca en el período considerado.
(b) En el año 2007, los datos de las Islas Canarias procedían sólo de Tenerife.

siderado. La hipótesis nula de dicha prueba establece que la distribución geográfica de la frecuencia es homogénea. Ello quiere decir que si de la prueba se obtiene un resultado estadísticamente significativo, se rechaza la hipótesis nula, lo que equivale a aceptar que la distribución geográfica de la frecuencia es heterogénea.

A lo largo de todo el capítulo, se han considerado estadísticamente significativos aquellos resultados de las pruebas de inferencia que implican un valor de "p" inferior a 0,05.

2. Protocolo de investigación de "clusters" (concurrencias inusuales de casos)

Al analizar distribuciones de frecuencia, bien sean temporales o geográficas, es posible encontrar agrupaciones de casos, que cuantitativamente quedan por encima de lo que cabría esperar por azar, en un momento o lugar determinados. Es lo que comúnmente se denominan *clusters*, utilizando la terminología anglosajona.

Cuando lo que se encuentra es una frecuencia por debajo de lo que cabría esperar por azar, generalmente no suscita tanto interés y preocupación como cuando lo que se detecta es un aumento local o temporal de la misma. Obviamente, es importante también investigar por qué ha disminuido la frecuencia, ya que ello puede dar la pauta para identificar factores preventivos. Sin embargo, cuando se detecta un incremento inusual, la investigación se centra en la identificación de factores teratogénicos, lo que es importante para establecer las medidas de control sobre tales teratógenos con el fin de evitar, lo antes posible, la exposición a esos factores para favorecer que los niños nazcan sanos. Ese proceso para la identificación de los factores responsables del aumento en el número de casos, no puede ser errático, sino que se debe seguir una metodología y unos pasos muy depurados. Diversos programas de vigilancia de los defectos congénitos en todo el mundo, han publicado su metodología de investigación de clusters[5-9], adecuada a las características de cada programa, y el ECEMC no es una excepción[10]. El *protocolo de investigación de clusters del ECEMC* es similar al de otros países, pero resulta especialmente ágil y cuenta con la ventaja de la estrecha colaboración entre el Grupo Periférico y el Grupo Coordinador del ECEMC, que facilita la elaboración de hipótesis causales, y su rápida comprobación. En el Cuadro 2 se resume dicho protocolo propio del ECEMC, que se ha ido modificando a lo largo del tiempo, y en investigaciones concretas si ha sido preciso, para aumentar su eficacia.

Resultados de la Vigilancia Epidemiológica y Comentarios

1. Frecuencia Global de Defectos Congénitos

En las 4 líneas inferiores de la Tabla 1 figura la frecuencia global de recién nacidos (RNV+RNM) con defectos congénitos. Dicha frecuencia global no se ha mantenido estable a lo largo del tiempo, sino que ha disminuido progresivamente, pasando desde el 2,22% registrado en el período base (1980-1985), hasta el 1,42% en el período siguiente, y el 1,03% en el año 2008. Ese descenso es debido al impacto de las interrupciones del embarazo tras la detección de anomalías en el feto. Es cierto que han mejorado los cuidados médicos del embarazo, y ello podría estar teniendo un cierto impacto sobre la frecuencia neonatal de defectos congénitos. Asimismo, poco a poco se van conociendo más, a nivel de la población general, las medidas preventivas en relación con los defectos congénitos. Sin embargo la experiencia demuestra que su aplicación correcta y universal es todavía un reto pendiente de alcanzar, lo cual es un hecho muy a tener en cuenta a la hora de diseñar las campañas preventivas.

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

En el Cuadro 1 se indicaba que la unidad espacial del registro del ECEMC es el "hospital con maternidad". Ello implica que la información se obtiene a partir de los nacimientos ocurridos en las maternidades de los hospitales participantes, siguiendo en todos ellos la misma metodología de registro, con idénticos protocolos y controles de calidad. Esa **uniformidad metodológica**, que hace que los datos obtenidos no se vean influidos por las diferencias que pudieran existir entre los diferentes sistemas sanitarios aplicables en los distintos hospitales participantes, es la que permite que los datos de cada hospital se puedan agregar a los de los demás. Además, hay que tener en cuenta que en España casi el 100% de los partos son hospitalarios, siendo excepcionales los partos domiciliarios. Por tanto, dado que los distintos sistemas sanitarios existentes en España tienen en común que cada centro hospitalario cubre la atención a un área geográfica determinada en función del lugar de residencia, la información procedente de cada hospital corresponde al área geográfica que tiene asignada. Por ello, los datos de los diferentes hospitales se pueden sumar por provincias o por Comunidades Autónomas para obtener la distribución geográfica.

CUADRO 2.
PROTOCOLO DEL ECEMC PARA INVESTIGACIÓN DE *CLUSTERS* Y/O "ALARMAS"

1. Descartar que el incremento en el número de casos registrados pueda ser debido a cuestiones metodológicas.
2. Analizar la frecuencia en el período inmediatamente anterior y posterior, para averiguar si el incremento es puntual o afecta a un período más largo. De este modo se trata de establecer si la acumulación de casos puede ser puramente estocástica (lo que no es raro al ser los distintos tipos de defectos muy poco frecuentes).
3. Observar la evolución de la frecuencia a lo largo de un período más amplio, para determinar si sigue algún patrón cíclico.
4. Analizar clínicamente los casos para observar si la mayoría presentan el defecto aislado o asociado a otros defectos, y si hay algún patrón recurrente de defectos.
5. Identificar los casos de causa conocida, para poder excluirlos de los análisis posteriores si es preciso, y seguir así la investigación tanto en el grupo de causa desconocida como conocida.
6. Si al repetir el análisis excluyendo los casos de causa conocida, el incremento en el número de casos sigue siendo estadísticamente significativo, se delimita el período concreto y el área geográfica en los que ha transcurrido la gestación de los casos registrados.
7. Intentar correlacionar los tipos clínicos identificados con algún período o área geográfica concretos.
8. Examinar detalladamente las historias de los casos detectados para tratar de encontrar algún denominador común entre ellos (además del momento o lugar de nacimiento), que pudiera considerarse responsable de la aparición del defecto.
9. Si tras seguir todos estos pasos, no se encuentra ningún factor que pudiera ser causante del incremento de la frecuencia, mantener ésta bajo vigilancia en los períodos subsiguientes y aplicar periódicamente este protocolo.
10. Si se considera necesario, contactar con los médicos responsables de la colaboración con el ECEMC en las áreas implicadas, así como con las autoridades sanitarias oportunas, con el fin de tratar de indagar más acerca de posibles factores causales, elaborar hipótesis y tratar de comprobarlas.
11. Si el Grupo Coordinador del ECEMC lo estima oportuno, contacta con el ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research)[11], o el EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies)[12], de los que el ECEMC es miembro desde hace varias décadas, para recabar información sobre la distribución y variaciones anormales de la frecuencia del defecto o defectos en cuestión, en otros países de todo el mundo.
12. Si se logra identificar algún factor causante del incremento de la frecuencia, o existen fuertes sospechas acerca del mismo, los resultados se comunican a los responsables de la colaboración con el ECEMC y a las autoridades competentes con el fin de que se puedan adoptar las medidas preventivas más oportunas a la mayor brevedad posible.
13. Si el hallazgo puede ser de interés para el resto de la comunidad científica, se redactan los resultados del estudio con vistas a su publicación en alguna revista especializada.

Sin embargo, tal como se ha indicado en ediciones anteriores de este informe de vigilancia epidemiológica, hay una serie de factores que pueden influir sobre la frecuencia registrada en cada hospital, y que es necesario tener en cuenta al analizar los datos, tal como se explica a continuación.

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

a) **Disponibilidad de medios para la detección de anomalías:** El equipamiento básico es común a todos los hospitales, y ello garantiza una capacidad mínima de detección de anomalías (prenatalmente o tras el nacimiento), que es homogénea en todos ellos. Sin embargo, la detección de ciertas alteraciones del desarrollo puede requerir el uso de equipamientos especialmente sensibles o la intervención de profesionales altamente especializados, que sólo se encuentran en determinados hospitales, lo que puede determinar una mayor capacidad de detección en dichos centros, que resulta en una aparente mayor frecuencia de algunas alteraciones en ellos.

b) **Transferencia de embarazos de riesgo a hospitales de referencia:** Las características particulares de determinadas gestaciones pueden llevar a la consideración de que el control de las mismas debe llevarse a cabo en niveles asistenciales superiores a los habituales, y que el parto tenga lugar en un centro distinto al que en principio correspondería, de modo que se pueda proporcionar la asistencia más adecuada a cada caso. Uno de los motivos para considerar un embarazo y parto de alto riesgo, es la detección de alteraciones en el feto, en cuyo caso el parto puede tener lugar en el hospital de referencia asignado a cada área, que en algunos casos especialmente complejos puede encontrarse fuera de su Comunidad Autónoma. Esto implica que en los hospitales de referencia se registra una frecuencia de defectos congénitos superior a la que en principio cabría esperar, mientras que en los hospitales que refieren partos a los anteriores la frecuencia registrada es inferior a la esperada. Por ello, en el ECEMC caben varias posibilidades:

- Si en una Comunidad Autónoma participan en el ECEMC tanto el hospital de referencia como los hospitales que derivan partos al mismo, la frecuencia global registrada en la Comunidad no se verá alterada por el trasvase de partos de unos hospitales a otros, aun-

que la frecuencia que se observe en cada hospital sí dependerá de si se trata o no de un hospital de referencia.

- Si en una Autonomía participa el hospital de referencia, pero no aportan datos todos los hospitales que refieren partos al primero, la frecuencia global registrada en el ECEMC en esa circunscripción autonómica será superior a la frecuencia real en esa Comunidad.
- Finalmente, si en una Autonomía es el hospital de referencia el que no participa en el ECEMC, pero sí lo hacen los hospitales que están derivando partos al anterior, la frecuencia registrada tanto en esos hospitales como en la Comunidad será menor que la esperada.

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

c) **Interrupciones Voluntarias del Embarazo (IVE) tras la detección prenatal de anomalías:** Este es uno de los factores que mayor impacto está teniendo sobre la frecuencia neonatal de los defectos congénitos. El hecho de poder interrumpir la gestación tras la detección de alteraciones en el feto, está motivando que la frecuencia de los defectos prenatalmente detectables esté siendo menor de lo esperado entre los recién nacidos. Es evidente que dicho impacto está condicionado por las posibilidades de detección de alteraciones fetales, de modo que a mayor capacidad de detección, mayor es el número de IVE y menor el número de recién nacidos afectados. Esta situación plantea un reto importante en los estudios de vigilancia epidemiológica, que no es fácil de solventar. El modo en que se viene resolviendo en la mayoría de los registros de todo el mundo es sumando los datos de las IVE realizadas tras la detección de alteraciones en el feto, a los datos de los recién nacidos[12-14]. Sin embargo, esta corrección de las frecuencias, al menos en España, es difícil de aplicar por varios motivos. En primer lugar, según los datos publicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 2008[15], que son los más recientes y corresponden a las interrupciones practicadas en 2007, sólo el 12,63% de las IVE se realizaron en el ámbito hospitalario, y sólo el 2,08% se llevaron a cabo en hospitales de la red sanitaria pública, por lo que la capacidad de obtención de datos es muy limitada. Además, apenas se recogen datos clínicos de los fetos producto de las IVE, y a la mayoría de los fetos producto de una IVE no se les realizan estudios de anatomía patológica o citogenética[16]. Se une a todo lo anterior otro problema, y es que aun suponiendo que se dispusiera de toda la información sobre las IVE, el hecho de sumar los datos sobre las mismas a los de los recién nacidos, proporcionaría una cifra sobrevalorada de la frecuencia real que se observaría al nacimiento. Esto es debido a que una cierta proporción de gestaciones objeto de una IVE, finalizarían en abortos espontáneos si no se practicara la IVE, por lo que no deberían contabilizarse junto a los recién nacidos, tal como se demostró en un trabajo realizado en el ECEMC hace unos años[17]. Sin embargo, a pesar de que la corrección aplicada en todo el mundo a este respecto no es la más adecuada, es la única posible, y es preciso aplicarla con fines de vigilancia epidemiológica. El ECEMC se ve afectado por todas las limitaciones comentadas, pero aún así, especialmente en ciertos hospitales, se está realizando un esfuerzo considerable para registrar la máxima información sobre las IVE. La notificación de las IVE se inició en el ECEMC en el año 1987, y hasta 2008 se han registrado 1.948 IVE por defectos congénitos, procedentes de 44 hospitales ubicados en 15 Comunidades Autónomas y el Principado de Andorra. Según los datos más recientes publicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo[16], en 2007 se llevaron a cabo en España 112.138 IVE, de las que el 2,91% (3.263) fueron debidas a "riesgo fetal". En ese año, el ECEMC registró 191 IVE (4 más que en el año anterior), es decir, el 5,85% del total de IVE llevadas a cabo por riesgo fetal. Sin embargo, en el ECEMC se registran las IVE por defectos congénitos, mientras que en los datos del Ministerio, bajo el supuesto de riesgo fetal, se incluyen también aquéllas en las que ha habido exposición a algún factor del que se sabe o se sospecha que conlleva riesgo para el desarrollo fetal, aunque no se hayan objetivado alteraciones fetales. Por ello, es lógico pensar que en el ECEMC se está registrando un porcentaje de IVE por defectos congénitos muy superior a ese 5,85%.

En la Tabla 3 se muestra la distribución de la frecuencia de casos con defectos congénitos por Comunidades Autónomas y por hospitales (agrupados éstos por Comunidades Autónomas), en los 3 períodos de tiempo descritos en el apartado de *Material analizado*. Su correcta interpretación exige tener en cuenta todas las premisas comentadas más arriba. La Tabla 3 está dividida en dos partes: en la parte izquierda se pueden consultar los datos sobre los recién nacidos, y en la parte derecha (bajo el encabezamiento "*Recién nacidos+IVE, y partos referidos en centros de procedencia*"), la frecuencia corregida al sumar los datos disponibles de las IVE a los de los recién nacidos e incluyendo los partos referidos en los hospitales de los que proceden. Los hospitales aparecen identificados por el número que tienen asignado en la base de datos del ECEMC (véase la Sección X del Boletín). Tras el análisis de regresión lineal, se han mar-

TABLA 3

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2007 y 2008

	RECIÉN NACIDOS									*RECIÉN NACIDOS + IVES[a] Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA*		
HOSPITALES	*1980-85*			*1986-2007*			*2008*					
	Total	*Defectos Congénitos*		*Total*	*Defectos Congénitos*		*Total*	*Defectos Congénitos*		*80-85*	*86-2007*	*2008*
	RN	*Nº*	*%*	*RN*	*Nº*	*%*	*RN*	*Nº*	*%*	*%*	*%*	*%*
ANDALUCÍA												
1:	-	-	-	7201	79	1,10	-	-	-	-	1,01	-
6:	12444	257	2,07	33026	325	0,98	-	-	- *	2,07	0,98	- *
36:	-	-	-	16571	106	0,64	1113	6	0,54	-	0,65	0,54
44:	-	-	-	10607	177	1,67	2864	52	1,82	-	1,59	1,68
45:	20221	241	1,19	-	-	-	-	-	-	1,19	-	-
61:	4143	31	0,75	7630	66	0,87	-	-	-	0,75	0,88	-
62:	2873	91	3,17	26056	439	1,68	1056	12	1,14*	3,17	1,71	1,14*
68:	-	-	-	36968	463	1,25	1431	8	0,56*	-	1,25	0,49*
70:	-	-	-	1520	21	1,38	-	-	-	-	1,38	-
76:	-	-	-	2974	65	2,19	-	-	-	-	2,19	-
79:	-	-	-	23328	225	0,96	1398	4	0,29*	-	0,96	0,29*
94:	-	-	-	30747	183	0,60	2278	14	0,61	-	0,60	0,61
109:	-	-	-	17869	178	1,00	1570	13	0,83	-	1,02	0,89
128:	-	-	-	2224	11	0,49	-	-	-	-	0,49	-
137:	-	-	-	3785	22	0,58	-	-	-	-	2,84	-
140:	-	-	-	1505	50	3,32	580	25	4,31	-	3,32	4,31
142:	-	-	-	766	13	1,70	556	13	2,34	-	1,70	2,34
TOTAL	**39681**	**620**	**1,56**	**222777**	**2423**	**1,09**	**12846**	**147**	**1,14 ***	**1,56**	**1,13**	**1,11***
ARAGÓN												
74:	-	-	-	11420	150	1,31	818	4	0,49*	-	1,30	0,49*
90:	-	-	-	9133	34	0,37	675	0	0,00	-	0,38	0,00
91:	-	-	-	9001	135	1,50	629	5	0,79	-	1,49	0,79
121:	-	-	-	342	4	1,17	-	-	-	-	1,17	-
TOTAL	**-**	**-**	**-**	**29896**	**323**	**1,08**	**2122**	**9**	**0,42***	**-**	**1,08**	**0,42***
PRINCIPADO DE ASTURIAS												
17:	-	-	-	4804	68	1,42	-	-	-	-	1,66	-
52:	2182	41	1,88	1542	29	1,88	-	-	-	1,88	1,88	-
53:	-	-	-	17290	235	1,36	1126	11	0,98	-	1,36	0,98
55:	2964	73	2,46	11752	232	1,97	527	12	2,28	2,46	2,14	2,46
86:	-	-	-	3558	83	2,33	130	1	0,77	-	2,91	3,01
TOTAL	**5146**	**114**	**2,22**	**38946**	**647**	**1,66**	**1783**	**24**	**1,35 ***	**2,22**	**1,80**	**1,57***
ISLAS BALEARES [b]												
16:	2235	61	2,73	11453	228	1,99	-	-	- *	2,73	1,99	- *
130:	-	-	-	7701	88	1,14	1268	12	0,95	-	1,84	1,26
143:	-	-	-	1789	37	2,07	2409	40	1,66	-	2,34	1,78
TOTAL	**2235**	**61**	**2,73**	**20943**	**353**	**1,69**	**3677**	**52**	**1,41 ***	**2,73**	**1,97**	**1,60***
CANARIAS [c]												
27:	-	-	-	52034	597	1,15	3545	22	0,62*	-	1,60	1,26
31:	3112	198	6,36	-	-	-	-	-	-	6,36	-	-
60:	-	-	-	16433	265	1,61	-	-	-	-	1,61	-
69:	-	-	-	197	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
TOTAL	**3112**	**198**	**6,36**	**68664**	**862**	**1,26**	**3545**	**22**	**0,62 ***	**6,36**	**1,61**	**1,26***
CANTABRIA												
28:	-	-	-	46997	848	1,80	-	-	-	-	2,07	-
126:	-	-	-	3732	76	2,04	562	8	1,42	-	2,04	1,42
TOTAL	**-**	**-**	**-**	**50729**	**924**	**1,82**	**562**	**8**	**1,42**	**-**	**2,07**	**1,42**

(a): No se registran todas las IVE realizadas. Por tanto, sólo se incluyen IVE de los hospitales que las envían.
(b): En 2008, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.
(c): En 2008, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.
* : Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2007 y 2008

	RECIÉN NACIDOS									*RECIÉN NACIDOS + IVES[a] Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA*		
HOSPITALES	*1980-85*			*1986-2007*			*2008*					
		Defectos Congénitos			*Defectos Congénitos*			*Defectos Congénitos*		*80-85*	*86-2007*	*2008*
	Total RN	*Nº*	*%*	*Total RN*	*Nº*	*%*	*Total RN*	*Nº*	*%*	*%*	*%*	*%*
CASTILLA - LA MANCHA												
2:	8032	76	0,95	24124	168	0,70	1155	13	1,13	0,95	0,70	1,13
3:	7637	207	2,71	27920	400	1,43	1781	18	1,01*	2,71	1,44	1,01*
13:	21430	417	1,95	66265	1291	1,95	4598	107	2,33	1,95	2,05	2,62**
18:	5885	102	1,73	12161	132	1,09	629	2	0,32 *	1,73	1,13	0,32*
19:	290	4	1,38	3279	56	1,71	-	-	-	1,38	1,77	-
20:	5306	398	7,50	16157	535	3,31	693	5	0,72 *	7,50	3,33	0,72*
21:	4521	130	2,88	27204	420	1,54	-	-	- *	2,88	1,54	- *
85:	-	-	-	58569	840	1,43	3416	52	1,52	-	1,47	1,58
97:	-	-	-	6393	52	0,81	505	0	0,00 *	-	0,88	0,00 *
TOTAL	**53101**	**1334**	**2,51**	**242072**	**3894**	**1,61**	**12777**	**197**	**1,54 ***	**2,51**	**1,66**	**1,67 ***
CASTILLA Y LEÓN												
9:	8446	115	1,36	23113	206	0,89	1322	12	0,91*	1,36	0,88	0,83 *
14:	9720	82	0,84	23707	288	1,21	1087	10	0,92 **	0,84	1,21	0,92**
38:	12794	268	2,09	42171	712	1,69	2446	34	1,39 *	2,09	1,65	1,27*
40:	6839	59	0,86	-	-	-	-	-	-	0,86	-	-
51:	12610	493	3,91	40314	1427	3,54	1799	18	1,00 *	3,91	3,74	1,00*
64:	-	-	-	4021	60	1,49	-	-	-	-	1,52	-
73:	-	-	-	7780	104	1,34	436	6	1,38	-	1,36	1,38
84:	-	-	-	19101	278	1,46	-	-	-	-	1,46	-
145:	-	-	-	-	-	-	947	19	2,01	-	-	2,01
TOTAL	**50409**	**1017**	**2,02**	**160207**	**3075**	**1,92**	**8037**	**99**	**1,23 ***	**2,02**	**1,96**	**1,18 ***
CATALUÑA												
4:	11116	402	3,62	34315	1076	3,14	1829	24	1,31 *	3,62	3,32	1,37 *
5:	11383	224	1,97	41667	479	1,15	3242	23	0,71 *	1,97	1,15	0,68 *
12:	2732	89	3,26	17240	160	0,93	1406	7	0,50 *	3,26	0,93	0,50 *
37:	7829	112	1,43	-	-	-	-	-	-	1,43	-	-
63:	2586	160	6,19	27958	572	2,05	-	-	- *	6,19	2,59	- *
75:	-	-	-	15763	279	1,77	1261	14	1,11	-	2,22	1,81
77:	-	-	-	22504	275	1,22	1617	13	0,80	-	1,34	0,74*
81:	-	-	-	6279	301	4,79	445	18	4,04	-	5,17	4,26
82:	-	-	-	14064	173	1,23	-	-	-	-	1,23	-
83:	-	-	-	1023	12	1,17	-	-	-	-	1,17	-
102:	-	-	-	1439	8	0,56	138	0	0,00	-	0,56	0,72
110:	-	-	-	5339	87	1,63	1134	21	1,85	-	2,54	2,28
120:	-	-	-	2335	7	0,30	-	-	-	-	0,47	-
132:	-	-	-	3236	15	0,46	-	-	-	-	0,46	-
136:	-	-	-	511	6	1,17	-	-	-	-	1,17	-
141:	-	-	-	396	2	0,51	-	-	-	-	1,01	-
146:	-	-	-	-	-	-	105	1	0,95	-	-	0,95
TOTAL	**35646**	**987**	**2,77**	**194069**	**3452**	**1,78**	**11177**	**121**	**1,08 ***	**2,77**	**2,00**	**1,22 ***
COMUNIDAD VALENCIANA												
33:	-	-	-	8337	132	1,58	-	-	-	-	1,58	-
46:	15854	166	1,05	32816	93	0,28	3247	0	0,00*	1,05	0,27	0,00*
50:	3908	75	1,92	30061	400	1,33	2176	25	1,15*	1,92	1,78	2,05
71:	-	-	-	9508	129	1,36	-	-	-	-	1,43	-
80:	-	-	-	2326	56	2,41	-	-	-	-	2,41	-
111:	-	-	-	4842	88	1,82	544	9	1,65	-	2,02	1,65
116:	-	-	-	15757	125	0,79	1586	4	0,25*	-	0,79	0,25*
118:	-	-	-	441	4	0,91	-	-	-	-	0,91	-

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2007 y 2008

	RECIÉN NACIDOS									*RECIÉN NACIDOS + IVES[a] Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA*		
HOSPITALES	*1980-85*			*1986-2007*			*2008*					
	Total RN	*Defectos Congénitos*		*Total RN*	*Defectos Congénitos*		*Total RN*	*Defectos Congénitos*		*80-85*	*86-2007*	*2008*
		Nº	*%*		*Nº*	*%*		*Nº*	*%*	*%*	*%*	*%*
122:	-	-	-	9304	33	0,35	-	-	-	-	0,37	-
123:	-	-	-	5347	55	1,03	-	-	-	-	1,08	-
124:	-	-	-	16352	223	1,36	2212	12	0,54*	-	1,36	0,54*
125:	-	-	-	5522	123	2,23	-	-	-	-	2,23	-
131:	-	-	-	2209	18	0,81	-	-	-	-	0,81	-
135:	-	-	-	2298	50	2,18	398	3	0,75	-	2,30	0,50*
139:	-	-	-	7778	93	1,20	2740	20	0,73*	-	1,52	1,20
144:	-	-	-	662	4	0,60	1645	6	0,36	-	0,60	0,36
TOTAL	**19762**	**241**	**1,22**	**153560**	**1626**	**1,06**	**14548**	**79**	**0,54***	**1,22**	**1,18**	**0,76***
EXTREMADURA												
23:	10576	95	0,90	33517	1106	3,30	1746	55	3,15**	0,90	3,25	3,09**
87:	-	-	-	44949	734	1,63	3211	13	0,40*	-	1,60	0,40*
98:	-	-	-	6902	120	1,74	460	5	1,09	-	1,75	1,09
99:	-	-	-	6173	199	3,22	804	12	1,49*	-	3,36	1,61*
100:	-	-	-	3332	55	1,65	280	1	0,36	-	2,15	1,41
104:	-	-	-	8685	113	1,30	785	8	1,02	-	1,43	1,02
TOTAL	**10576**	**95**	**0,90**	**103558**	**2327**	**2,25**	**7286**	**94**	**1,29****	**0,90**	**2,25**	**1,33****
GALICIA												
24:	7996	100	1,25	7025	39	0,56	-	-	- *	1,25	0,56	- *
25:	8847	156	1,76	10096	15	0,15	-	-	- *	1,76	0,15	- *
29:	29874	601	2,01	77781	952	1,22	3908	35	0,90 *	2,01	1,21	0,84*
78:	-	-	-	1072	34	3,17	-	-	-	-	3,17	-
92:	-	-	-	5463	52	0,95	-	-	-	-	1,02	-
119:	-	-	-	4028	54	1,34	435	4	0,92	-	1,34	0,92
127:	-	-	-	972	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
134:	-	-	-	1428	15	1,05	-	-	-	-	1,05	-
TOTAL	**46717**	**857**	**1,83**	**107865**	**1161**	**1,08**	**4343**	**39**	**0,90***	**1,83**	**1,07**	**0,85***
LA RIOJA												
39:	12746	476	3,73	26203	201	0,77	-	-	- *	3,73	0,77	- *
129:	-	-	-	3598	88	2,45	669	4	0,60*	-	2,77	0,89*
TOTAL	**12746**	**476**	**3,73**	**29801**	**289**	**0,97**	**669**	**4**	**0,60***	**3,73**	**1,01**	**0,89***
COMUNIDAD DE MADRID												
8:	-	-	-	29205	352	1,21	1727	41	2,37**	-	1,16	2,15**
22:	-	-	-	291	10	3,44	-	-	-	-	3,10	-
32:	12638	366	2,90	4637	98	2,11	-	-	- *	2,90	2,20	- *
34:	461	7	1,52	-	-	-	-	-	-	1,52	-	-
56:	11826	126	1,07	57228	698	1,22	-	-	-	1,07	1,16	-
93:	-	-	-	19507	154	0,79	-	-	-	-	0,78	-
96:	-	-	-	12500	63	0,50	-	-	-	-	0,55	-
112:	-	-	-	1476	16	1,08	-	-	-	-	1,02	-
113:	-	-	-	6147	58	0,94	643	4	0,62	-	0,96	0,62
114:	-	-	-	2291	41	1,79	-	-	-	-	1,88	-
115:	-	-	-	27943	337	1,21	1862	20	1,07	-	1,90	1,29
117:	-	-	-	294	1	0,34	-	-	-	-	0,34	-
133:	-	-	-	8969	87	0,97	-	-	-	-	0,95	-
138:	-	-	-	3437	5	0,15	-	-	-	-	0,15	-
TOTAL	**24925**	**499**	**2,00**	**173925**	**1920**	**1,10**	**4232**	**65**	**1,54 ***	**2,00**	**1,20**	**1,54***

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

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

	RECIÉN NACIDOS									*RECIÉN NACIDOS + IVES[a] Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA*		
HOSPITALES	*1980-85*			*1986-2007*			*2008*					
	Total RN	*Defectos Congénitos N°*	*%*	*Total RN*	*Defectos Congénitos N°*	*%*	*Total RN*	*Defectos Congénitos N°*	*%*	*80-85 %*	*86-2007 %*	*2008 %*
REGIÓN DE MURCIA												
30:	7673	168	2,19	31738	584	1,84	1930	18	0,93*	2,19	1,86	0,93*
35:	1131	11	0,97	17304	185	1,07	-	-	-	0,97	1,09	-
59:	2491	70	2,81	16707	395	2,36	771	13	1,69	2,81	2,38	1,69
89:	-	-	-	115697	1453	1,26	8058	55	0,68*	-	1,22	0,65*
95:	-	-	-	16909	207	1,22	1338	12	0,90	-	1,25	0,90
103:	-	-	-	1371	11	0,80	-	-	-	-	0,87	-
105:	-	-	-	9281	48	0,52	1380	4	0,29	-	0,53	0,29
106:	-	-	-	508	7	1,38	-	-	-	-	2,53	-
107:	-	-	-	16813	46	0,27	1601	3	0,19	-	0,30	0,19
108:	-	-	-	181	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
TOTAL	**11295**	**249**	**2,20**	**226509**	**2936**	**1,30**	**15078**	**105**	**0,70***	**2,20**	**1,29**	**0,68 ***
COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA												
15:	15566	366	2,35	32778	369	1,13	-	-	- *	2,35	1,10	- *
TOTAL:	**15566**	**366**	**2,35**	**32778**	**369**	**1,13**	**-**	**-**	**- ***	**2,35**	**1,11**	**- ***
PAÍS VASCO												
7:	24617	919	3,73	65830	565	0,86	387	3	0,78 *	3,73	0,94	0,78*
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	34430	382	1,11	2173	13	0,60*	1,92	1,11	0,60*
65:	266	8	3,01	1337	11	0,82	-	-	- *	3,01	0,82	- *
66:	38	0	0,00	12704	377	2,97	913	16	1,75	0,00	3,04	1,75
TOTAL	**51473**	**1374**	**2,67**	**114301**	**1335**	**1,17**	**3473**	**32**	**0,92***	**2,67**	**1,22**	**0,92***
ANDORRA												
101:	-	-	-	3989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
TOTAL	**-**	**-**	**-**	**3989**	**44**	**1,10**	**-**	**-**	**-**	**-**	**1,13**	**-**
TOTAL ECEMC:	**382390**	**8488**	**2,22**	**1974589**	**27960**	**1,42**	**106155**	**1097**	**1,03***	**2,22**	**1,50**	**1,12 ***

(a): No se registran todas las IVE realizadas. Por tanto, sólo se incluyen IVE 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.

cado con asteriscos (junto a la frecuencia registrada en 2008) los hospitales y Comunidades en los que la frecuencia ha aumentado o disminuido de forma estadísticamente significativa. Los resultados han sido los siguientes:

a) **Frecuencia global de casos con defectos congénitos:** En la última línea de la Tabla 3 se puede apreciar que ha disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo de los 3 períodos considerados. Dicho descenso es atribuible, fundamentalmente, al impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal.

b) **Análisis por Comunidades Autónomas:** En 14 de las 17 Comunidades se ha registrado un descenso estadísticamente significativo de la frecuencia, que genera el descenso global descrito en el apartado anterior, y explicable igualmente por el impacto de las IVE. El único incremento estadísticamente significativo se ha observado en Extremadura, y es atribuible al incremento registrado en el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres (que se comentará en el apartado siguiente), puesto que en el resto de los hospitales de la comunidad se ha producido un descenso secular. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la frecuencia registrada en Extremadura en 2008 ha sido inferior a la observada en 2007, y es significativamente inferior también a la registrada en el período 1986-2007, por lo que parece que Extremadura se ha incorporado a la pauta general de descenso que se

aprecia en el resto de las Comunidades. El incremento descrito ya ha sido comentado en ediciones anteriores del Boletín del ECEMC, y se debe a varios motivos: en primer lugar, la frecuencia registrada entre 1980 y 1985 (0,90 por 10.000 nacimientos) era muy inferior a la global del ECEMC (2,22 por 10.000), posiblemente porque sólo había un hospital extremeño participando, y éste no debía ser representativo en aquel momento de la situación de toda Extremadura; en segundo lugar, en aquellos años, muchos de los embarazos y partos de riesgo eran derivados desde Extremadura a Madrid o Andalucía, mientras que la mejora sustancial de la atención obstétrica y neonatológica en las últimas décadas, ha hecho posible la detección de más alteraciones y el nacimiento en esta comunidad de niños con alteraciones, que en el pasado nacían en otras autonomías. No obstante, no se puede descartar que pudiera existir un mayor riesgo para defectos congénitos en esta Autonomía.

c) **Hospitales en los que la frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos ha aumentado:** En 3 de los 70 hospitales que participaron en el ECEMC en 2008, se ha observado un incremento estadísticamente significativo de la frecuencia a lo largo de los 3 períodos considerados. Se trata del Hospital Virgen de la Concha, de Zamora (Castilla y León), el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres (Extremadura), y el Hospital Universitario Santa Cristina, de Madrid. En los dos primeros la frecuencia basal registrada entre 1980 y 1985 era relativamente baja, posiblemente por cuestiones de dotación, y el hecho de que la distribución temporal parta de un punto bajo, aumenta la probabilidad de que se registre un incremento significativo posteriormente. Por lo que se refiere al Hospital Virgen de la Concha (Zamora), la frecuencia observada en 2008 es inferior a la registrada en 2007, y en los últimos años se viene apreciando un descenso paulatino, como en la mayoría de los hospitales que participan en el ECEMC. Por otra parte, tras revisar minuciosamente todos los casos registrados, no ha habido defectos especialmente frecuentes que pudieran sugerir la existencia de factores causales circunscritos al área de Zamora. En relación con el Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres), la frecuencia registrada en 2008 es también inferior a la observada en 2007, y el incremento que se aprecia al analizar los datos en 3 períodos de tiempo, probablemente refleja las mejoras técnicas y asistenciales que han posibilitado la detección y el nacimiento en Cáceres de niños con determinadas alteraciones del desarrollo prenatal, que antes nacían incluso fuera de la comunidad. En cuanto al Hospital U. Santa Cristina (Madrid), no participó en el ECEMC en el período basal, pero su frecuencia en el período posterior es ligeramente inferior a la del total del ECEMC, por lo que partiendo de una frecuencia relativamente baja es más probable detectar incrementos posteriormente. La frecuencia registrada en 2008 en este hospital no difiere significativamente de la observada en los 5 años anteriores, y revisadas las historias de los casos más recientes, no se aprecia una mayor frecuencia para ningún grupo concreto de defectos. Sí se observan bastantes casos con defectos menores, lo que pone de manifiesto la calidad y el detalle con el que se está realizando la exploración y registro de los recién nacidos en este hospital.

d) **Estudio de la frecuencia corregida al sumar las IVE a los recién nacidos y considerando los partos referidos en los hospitales de los que proceden:** En las 3 últimas columnas de la Tabla 3, se aprecian pocos cambios con respecto a los datos correspondientes únicamente a recién nacidos. Es lógico que así sea, puesto que no se están registrando las IVE en todos los hospitales, y es posible que en algunos de los que las registran, la notificación sea incompleta. Los únicos cambios estadísticamente significativos son: el aumento en la frecuencia corregida en el Hospital Virgen de la Salud (Toledo), la pérdida de significación de los descensos registrados en recién nacidos en los hospitales Ntra. Sra. de la Candelaria (Tenerife) y Doctor Peset (Valencia), y el descenso en la frecuencia corregida en los hospitales Mutua de Terrassa (Barcelona) y General de Ontinyent (Valencia). En el hospital de Toledo se dan dos circunstancias que afectan a los resultados: por una parte, las mejoras técnicas y asistenciales hacen posible, en los últimos años, tanto la detección de ciertas alteraciones, como el nacimiento de recién nacidos cuyos partos antes eran derivados fundamentalmente a Madrid; por otra parte, últimamente se está realizando un esfuerzo muy considerable por registrar en el ECEMC todas las IVE realizadas en este hospital tras la detección de alteraciones fetales. En el Hospital Doctor Peset, de Valencia, y el de La Candelaria, de Tenerife, ocurre igualmente que se están registrando todas las IVE, lo cual incide sobre la frecuencia y ello corrige el descenso registrado entre los recién nacidos. En cuanto a la variación observada en la frecuencia corregida en Terrassa y Ontinyent, es debida a que en el año 2008 no registraron ninguna IVE por defectos congénitos, mientras que sí lo hicieron en el período previo.

3. Frecuencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

Se ha seleccionado una serie de 33 defectos para analizar la evolución de su frecuencia en los 3 períodos considerados en este capítulo (Tabla 4). Los criterios para la se-

TABLA 4

FRECUENCIA GLOBAL DE 33 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA, EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-1985,1986-2007 Y 2008

	1980-1985			*1986-2007*			*2008*		
DEFECTO	*Nº*	*Por 10.000*	*LC 95%*	*Nº*	*Por 10.000*	*LC 95%*	*Nº*	*Por 10.000*	*LC 95%*
Cardiopatías/Anomalías grandes vasos **	317	8,29	(7,40-9,23)	3182	16,11	(15,56-16,68)	169	15,92	(13,61-18,41)
Hipospadias *	692	18,10	(16,77-19,47)	2882	14,60	(14,07-15,13)	121	11,40	(9,46-13,52)
Angiomas cutáneos *	501	13,10	(11,98-14,27)	1745	8,84	(8,43-9,26)	70	6,59	(5,14-8,23)
Síndrome de Down *	565	14,78	(13,58-16,02)	2049	10,38	(9,93-10,83)	68	6,41	(4,97-8,02)
Apéndice preauricular *	481	12,58	(11,48-13,73)	1841	9,32	(8,90-9,75)	64	6,03	(4,64-7,60)
Nevus *	404	10,57	(9,56-11,62)	1180	5,98	(5,64-6,32)	59	5,56	(4,23-7,07)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial (5º dedo) *	275	7,19	(6,37-8,07)	1045	5,29	(4,98-5,62)	58	5,46	(4,15-6,96)
Micrognatia o retrognatia *	246	6,43	(5,65-7,26)	1122	5,68	(5,35-6,02)	50	4,71	(3,49-6,11)
Labio leporino ± fisura paladar *	248	6,49	(5,70-7,32)	995	5,04	(4,73-5,36)	43	4,05	(2,93-5,35)
Pie zambo mayor (a) *	208	5,44	(4,73-6,20)	946	4,79	(4,49-5,10)	40	3,77	(2,69-5,03)
Reducción de extremidades *	272	7,11	(6,29-7,98)	1114	5,64	(5,32-5,98)	39	3,67	(2,61-4,92)
Fisura del paladar *	199	5,20	(4,51-5,95)	844	4,27	(3,99-4,57)	38	3,58	(2,53-4,81)
Sindactilia *	301	7,87	(7,01-8,79)	871	4,41	(4,12-4,71)	27	2,54	(1,67-3,59)
Hidrocefalia	148	3,87	(3,27-4,52)	712	3,61	(3,35-3,88)	26	2,45	(1,60-3,48)
Atresia/estenosis de ano/recto *	97	2,54	(2,06-3,07)	408	2,07	(1,87-2,27)	18	1,70	(1,00-2,68)
Anoftalmía o microftalmía *	94	2,46	(1,99-2,98)	297	1,50	(1,34-1,68)	16	1,51	(0,86-2,45)
Agenesia renal unilateral **	22	0,58	(0,36-0,84)	230	1,16	(1,02-1,32)	16	1,51	(0,86-2,45)
Otras malposiciones mayores del pie (a) *	168	4,39	(3,75-5,08)	444	2,25	(2,04-2,46)	13	1,22	(0,65-2,09)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial (1º dedo)	90	2,35	(1,89-2,86)	517	2,62	(2,40-2,85)	13	1,22	(0,65-2,09)
Hernia o agenesia diafragmática *	107	2,80	(2,29-3,35)	295	1,49	(1,33-1,67)	12	1,13	(0,58-1,97)
Atresia/estenosis de esófago *	88	2,30	(1,85-2,81)	373	1,89	(1,70-2,09)	12	1,13	(0,58-1,97)
Displasia renal	34	0,89	(0,62-1,21)	180	0,91	(0,78-1,05)	12	1,13	(0,58-1,97)
Anotia/Microtia (b) *	68	1,78	(1,38-2,23)	276	1,40	(1,24-1,57)	9	0,85	(0,39-1,61)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	37	0,97	(0,68-1,30)	209	1,06	(0,92-1,21)	9	0,85	(0,39-1,61)
Gastrosquisis	21	0,55	(0,34-0,81)	85	0,43	(0,34-0,53)	8	0,75	(0,33-1,48)
Espina bífida *	181	4,73	(4,07-5,45)	470	2,38	(2,17-2,60)	7	0,66	(0,27-1,36)
Genitales ambiguos *	41	1,07	(0,77-1,43)	138	0,70	(0,59-0,82)	5	0,47	(0,15-1,10)
Microcefalia *	81	2,12	(1,68-2,60)	319	1,62	(1,44-1,80)	4	0,38	(0,10-0,96)
Anencefalia *	178	4,65	(4,00-5,36)	148	0,75	(0,63-0,88)	3	0,28	(0,06-0,83)
Onfalocele *	65	1,70	(1,31-2,14)	171	0,87	(0,74-1,00)	3	0,28	(0,06-0,83)
Agenesia renal bilateral *	22	0,58	(0,36-0,84)	63	0,32	(0,25-0,40)	2	0,19	(0,02-0,68)
Encefalocele *	49	1,28	(0,95-1,67)	89	0,45	(0,36-0,55)	1	0,09	(0,00-0,52)
Defecto de la pared corporal (c) *	13	0,34	(0,18-0,58)	24	0,12	(0,08-0,18)	0	0,00	(0,00-0,35)

LC: Límites de confianza.
(a): Reductible/s pasivamente (mediante maniobras) o irreductible/s.
(b): Anotia/Microtia con atresia o estenosis del conducto auditivo.
(c): Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".
*: Tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
**: Tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

lección de los defectos han sido el hecho de tener una frecuencia basal relativamente elevada al nacimiento, y/o la considerable morbilidad o mortalidad que conllevan. Algunos son realmente grupos de defectos englobados bajo una denominación común (es el caso de las *cardiopatías/anomalías de los grandes vasos*, los *angiomas cutáneos*, los *defectos por reducción de extremidades*, o las *malposiciones de los pies*). En la Tabla 4 los defectos aparecen ordenados por frecuencia decreciente, según el dato registrado en 2008. En ella se incluye, además, el intervalo de confianza de la frecuencia al 95%, que sirve para comprobar si dos frecuencias difieren de forma estadísticamente significativa (es lo que se deduce cuando sus dos intervalos de confianza no se imbrican). Según esos datos, los defectos más frecuentes en 2008, entre los seleccionados, siguen siendo las *cardiopatías congénitas (incluyendo las alteraciones de los grandes vasos*) (con una frecuencia al nacimiento de 15,92 casos por cada 10.000 nacimientos en 2008), el *hi-*

pospadias, los angiomas cutáneos, y el *síndrome de Down*. Se han señalado con un asterisco aquellos defectos cuya frecuencia ha variado de forma estadísticamente significativa (un asterisco indica descenso y dos asteriscos indican incremento secular). Llama la atención que para la mayoría de los defectos de la tabla (26 de los 33) la frecuencia ha disminuido de forma estadísticamente significativa. Como viene siendo habitual, sólo se ha detectado un incremento a lo largo de los 3 períodos, para 2 defectos: las *cardiopatías y alteraciones de los grandes vasos*, y la *agenesia renal unilateral*. Dichos incrementos son atribuibles a la mejora de las técnicas diagnósticas, tanto prenatales como postnatales, así como a la diversificación y uso generalizado de las mismas. Ello permite detectar alteraciones del desarrollo prenatal que, en décadas pasadas, se diagnosticaban más allá del período neonatal. Incluso, en el estudio necrópsico de adultos (en la mayoría de los casos de agenesia renal unilateral con el riñón contralateral normal), o de forma fortuita al realizar estudios motivados por patologías no relacionadas.

Por lo que se refiere a los descensos, está clara la influencia de la realización de IVE tras la detección de alteraciones fetales. Dicho impacto puede ser directo (tras el diagnóstico de los defectos analizados) o indirecto (tras el diagnóstico de otras alteraciones más fácilmente detectables a las que se asocian los defectos estudiados). Ejemplo del impacto indirecto del diagnóstico prenatal de defectos concomitantes, sería el descenso de la *anoftalmía/microftalmía*, tal como se comprobó en los datos del ECEMC[18]. Otro defecto difícilmente diagnosticable intraútero es el *hipospadias*, cuya distribución temporal de la frecuencia, como se verá en el epígrafe siguiente, ha sido muy peculiar, puesto que descendió bruscamente en 1996, sin que se haya podido encontrar una explicación a tal descenso[19].

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

Uno de los análisis más clásicos en epidemiología es el de la distribución anual de la frecuencia. Dicho análisis se viene mostrando en este informe de vigilancia epidemiológica para 16 defectos seleccionados en base a su importancia cuantitativa (por su frecuencia basal relativamente elevada) o cualitativa (por la elevada morbi-mortalidad asociada), motivos por los cuales son también objeto de vigilancia en otros programas de todo el mundo. En el ECEMC, además de la vigilancia anual, cuyos resultados se muestran en este epígrafe, se lleva a cabo una vigilancia trimestral.

En la serie de **GRÁFICAS-1** se muestra la distribución anual de la frecuencia de esos 16 defectos. Para todos, salvo el síndrome de Down, se incluye la distribución anual del *total de casos* con cada defecto, la de los casos *aislados* (que presentan únicamente el defecto en cuestión) y la de los *asociados* o *polimalformados* (no sindrómicos), en los que el defecto se asocia a otras alteraciones del desarrollo prenatal. Para el síndrome de Down, sin embargo, se ha representado la distribución del total de casos, y las distribuciones de ese total en dos grupos de edad materna: madres con menos de 35 años, y madres con 35 años o más. El primer punto de todas las gráficas incluye la frecuencia basal, correspondiente al período 1980-1985, y que sirve como referencia con la cual se pueden comparar las frecuencias posteriores. Bajo las gráficas figuran los resultados del *análisis de regresión lineal*.

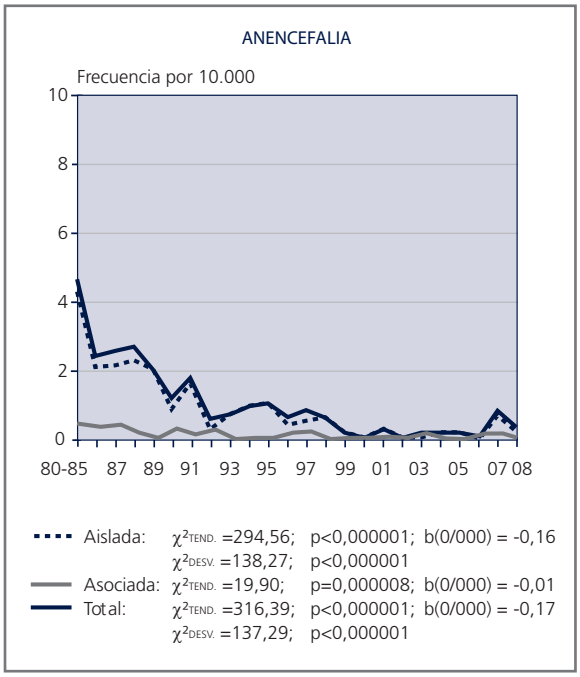
De las Gráficas-1 se deduce que todas las tendencias significativas han sido de descenso y, referido al total de casos, dicho descenso significativo afecta a 12 de los 16 defectos estudiados. Para la mayoría de esos 12 defectos, la disminución de la frecuencia afecta tanto a los casos con el defecto aislado, como a los asociados a otros defectos congénitos. Dichos descensos son atribuibles, en su mayoría, al impacto directo o indirecto de las IVE sobre la frecuencia neonatal.

Es posible medir la intensidad de los descensos, que viene dada por el valor absoluto de "b" (pendiente de la recta a la cual se ajusta la distribución). El más acusado corresponde al *síndrome de Down*, cuya frecuencia global viene disminuyendo a razón de 3,9 casos menos cada año por cada 100.000 nacimientos (b= -0,39 por 10.000). Esa disminución es bastante más notable en el grupo de edad materna igual o superior a 35 años (-2,70 por 10.000), en el que cada año se registran 27 casos menos por cada 100.000 nacimientos. Ello es debido a que se han diseñado planes específicamente dirigidos a la detección prenatal del síndrome de Down, dedicando los principales esfuerzos al grupo de madres más añosas, que son las que tienen más riesgo de tener un hijo con síndrome de Down. Entre las madres de menos de 35 años se viene midiendo un descenso más leve (-0,17 por 10.000), que es objetivable en muchas Comunidades Autónomas[20], y en el que están influyendo mayormente, aparte de los resultados del cribado bioquímico, la aplicación de los criterios basados en los marcadores ecográficos del síndrome.

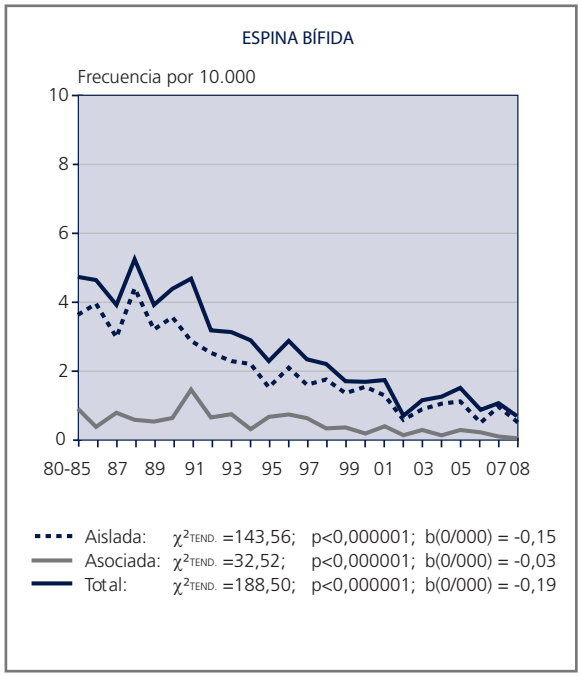
Hay algunos defectos (*anencefalia, hidrocefalia, hernia diafragmática, e hipospadias*) para los que la disminución de la frecuencia no ha sido lineal, sino que su distribución se desvía de forma estadísticamente significativa de la regresión lineal. Sin embargo, el motivo de la desviación ha sido distinto para todos ellos. Para la *anencefalia*, se produjo una caída muy drástica de la frecuencia muy poco después de la aprobación en España de las IVE por defectos con-

GRÁFICAS 1

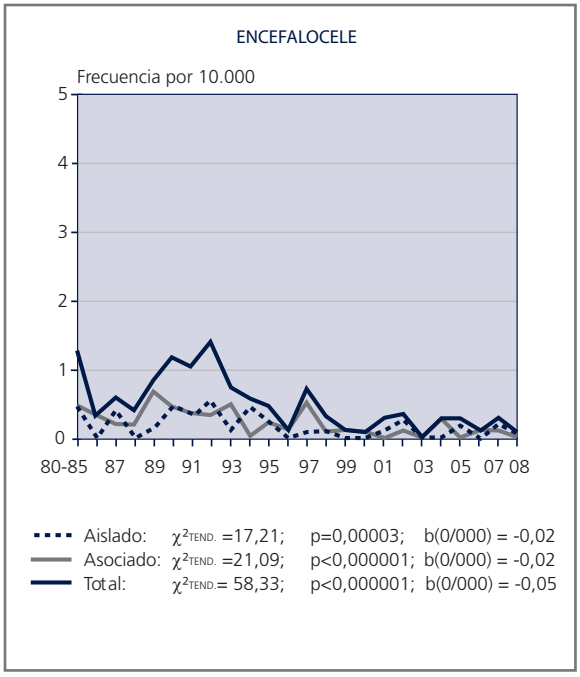
ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2008



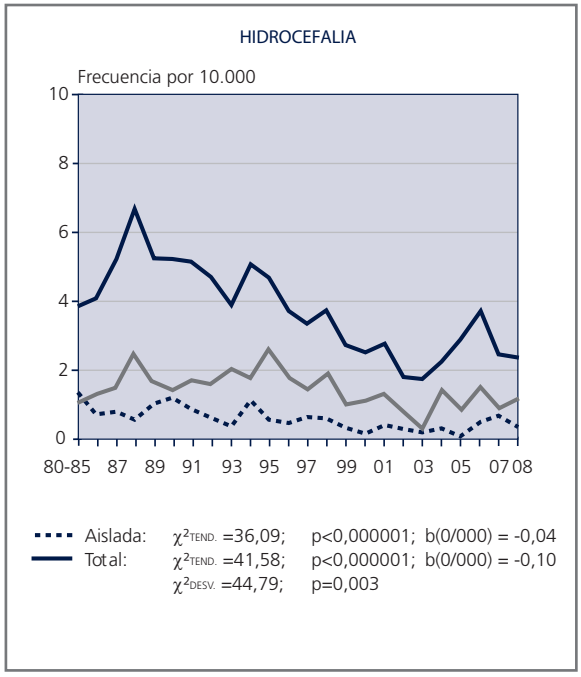
Aislada: $\chi^2_{TEND.}$ =294,56; p<0,000001; b(0/000) = -0,16
$\chi^2_{DESV.}$ =138,27; p<0,000001
Asociada: $\chi^2_{TEND.}$ =19,90; p=0,000008; b(0/000) = -0,01
Total: $\chi^2_{TEND.}$ =316,39; p<0,000001; b(0/000) = -0,17
$\chi^2_{DESV.}$ =137,29; p<0,000001



Aislada: $\chi^2_{TEND.}$ =143,56; p<0,000001; b(0/000) = -0,15
Asociada: $\chi^2_{TEND.}$ =32,52; p<0,000001; b(0/000) = -0,03
Total: $\chi^2_{TEND.}$ =188,50; p<0,000001; b(0/000) = -0,19



Aislado: $\chi^2_{TEND.}$ =17,21; p=0,00003; b(0/000) = -0,02
Asociado: $\chi^2_{TEND.}$ =21,09; p<0,000001; b(0/000) = -0,02
Total: $\chi^2_{TEND.}$= 58,33; p<0,000001; b(0/000) = -0,05

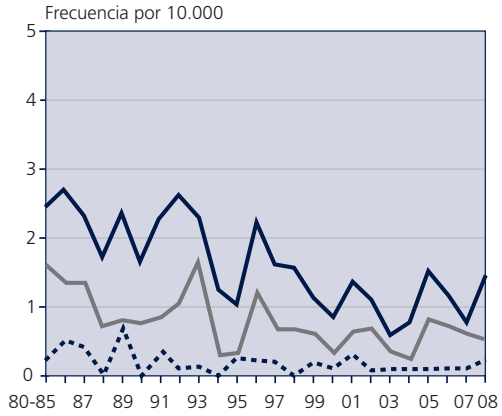


Aislada: $\chi^2_{TEND.}$ =36,09; p<0,000001; b(0/000) = -0,04
Total: $\chi^2_{TEND.}$ =41,58; p<0,000001; b(0/000) = -0,10
$\chi^2_{DESV.}$ =44,79; p=0,003

GRÁFICAS 1 (continuación)

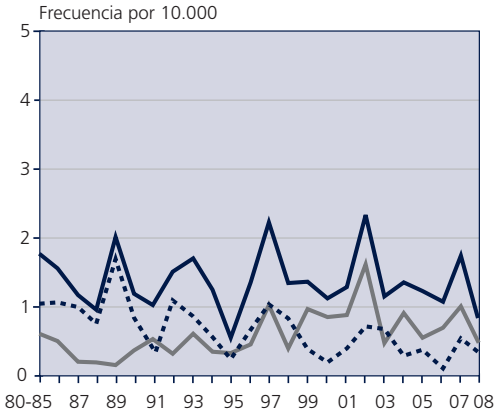
ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2008

ANOFTALMÍA/MICROFTALMÍA



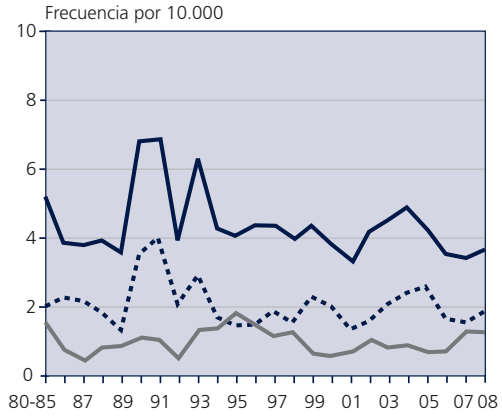
Asociada: $\chi^2_{TEND.}$ =28,51; p<0,000001; b(0/000) = -0,04
Total: $\chi^2_{TEND.}$ =41,18; p<0,000001; b(0/000) = -0,07

ANOTIA/MICROTIA



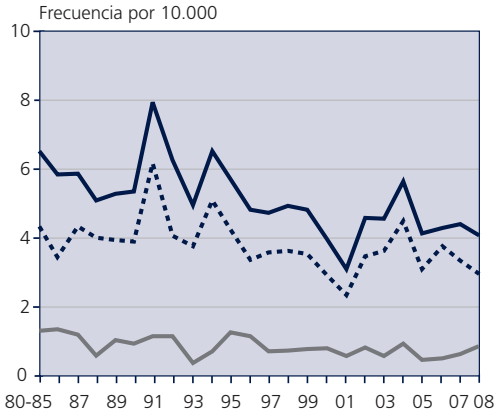
Resultados estadísticamente no significativos

FISURA DEL PALADAR



Aislada: $\chi^2_{DESV.}$ =40,73; p=0,009; b(0/000) = -0,02
Total: $\chi^2_{TEND.}$ =12,42; p=0,0004; b(0/000) = -0,06

LABIO LEPORINO ± F. PALADAR

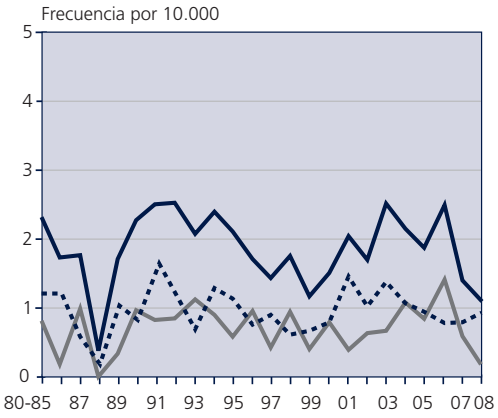


Aislado: $\chi^2_{TEND.}$ =10,16; p=0,001; b(0/000) = -0,05
Asociado: $\chi^2_{TEND.}$ =14,29; p=0,0002; b(0/000) = -0,03
Total: $\chi^2_{TEND.}$ =29,51; p<0,000001; b(0/000) = -0,11

GRÁFICAS 1 (continuación)

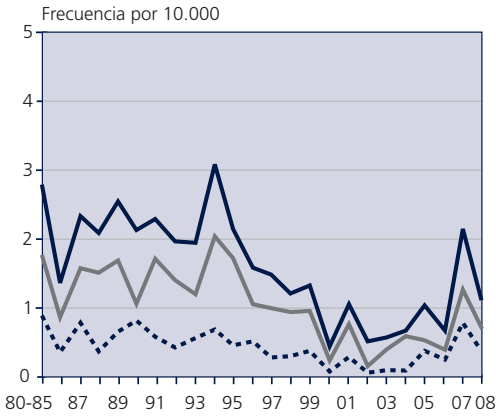
ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2008

ATR./ESTENOSIS DE ESÓFAGO



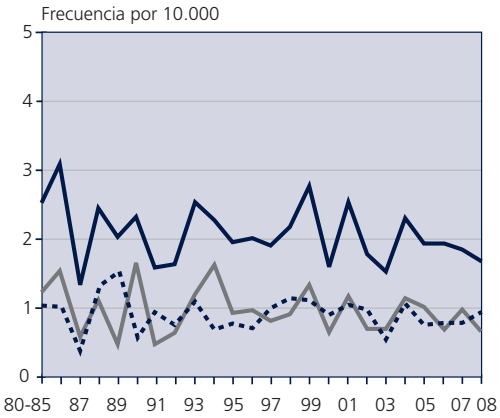
Resultados estadísticamente no significativos

HERNIA DIAFRAGMÁTICA



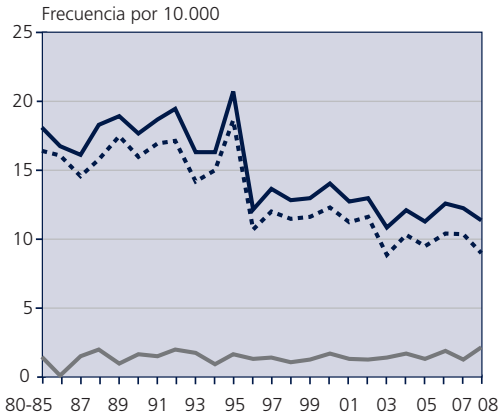
Aislada: $\chi^2_{TEND.}$ =39,17; p<0,000001; b(0/000) = -0,06
Asociada: $\chi^2_{TEND.}$ =18,28; p=0,00002; b(0/000) = -0,03
Total: $\chi^2_{TEND.}$ =57,37; p<0,000001; b(0/000) = -0,08
$\chi^2_{DESV.}$ =38,88; p=0,01

ATR./ESTENOSIS DE ANO/RECTO



Resultados estadísticamente no significativos

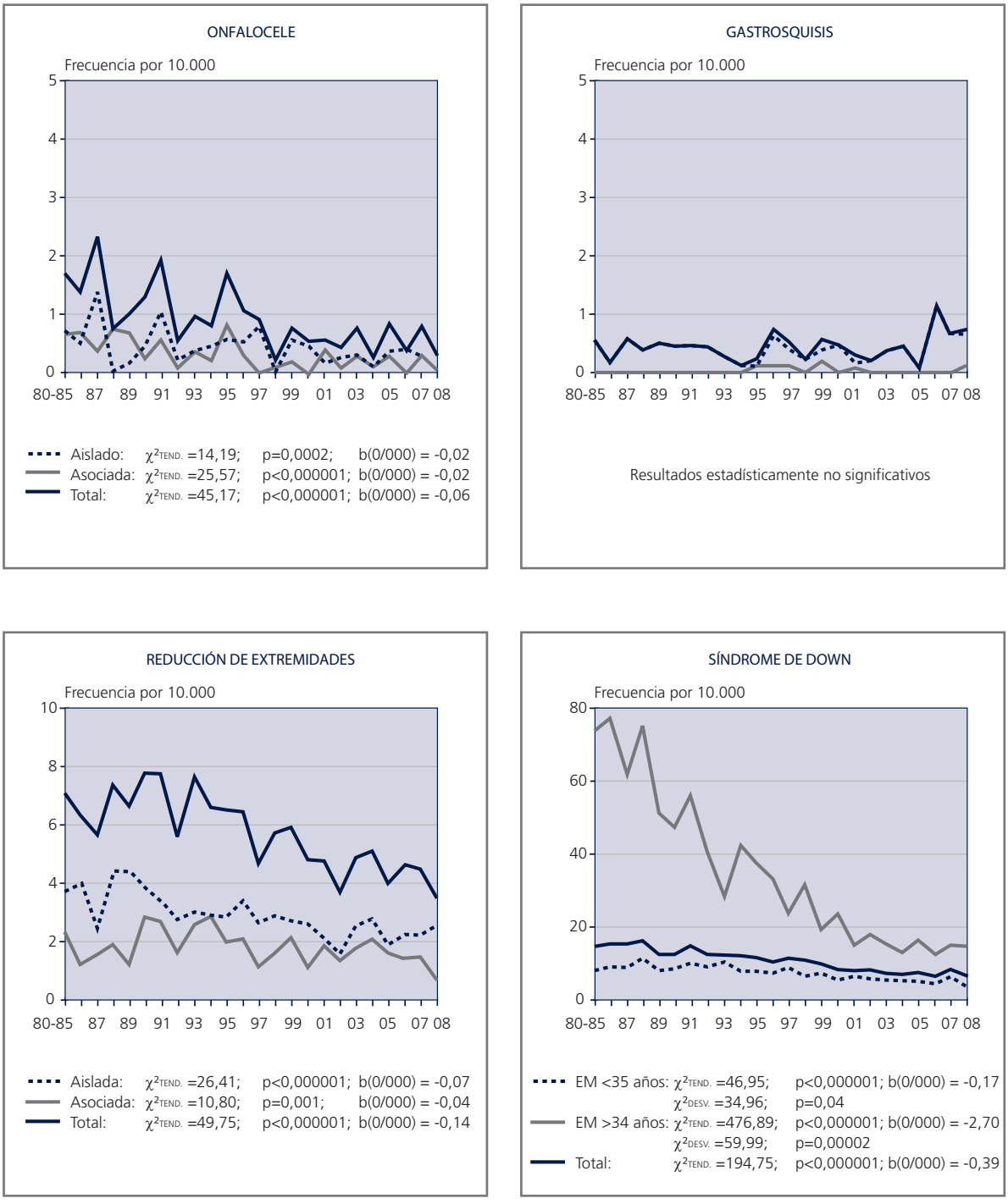
HIPOSPADIAS



Aislada: $\chi^2_{TEND.}$ =124,19; p<0,000001; b(0/000) = -0,34
$\chi^2_{DESV.}$ =40,20; p=0,01
Total: $\chi^2_{TEND.}$ =105,27; p<0,000001; b(0/000) = -0,34
$\chi^2_{DESV.}$ =42,52; p=0,005

GRÁFICAS 1

ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2008



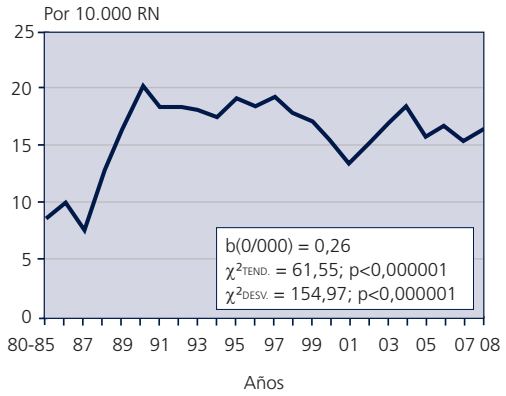
génitos, y tras esa caída ha seguido disminuyendo de forma más paulatina. El descenso brusco inicial se debe a que se trata de un defecto fácilmente diagnosticable desde hace tiempo, incluso en etapas muy tempranas de la gestación, y a que las consideraciones morales o religiosas afectan poco a la decisión de interrumpir la gestación de un feto con anencefalia, puesto que no tiene posibilidad alguna de supervivencia extrauterina. Por lo que se refiere a la *hidrocefalia*, el motivo por el que la distribución se desvía de la linealidad es que, hasta 1988, su frecuencia fue creciendo como consecuencia de la mejora y uso generalizado de las técnicas de diagnóstico por imagen; a partir de 1988, es posible que el número de casos en los que se detecta haya continuado aumentando, pero en cualquier caso prevalece el impacto de las IVE y esta situación da lugar a un descenso de la frecuencia. Con respecto a la *hernia diafragmática*, su frecuencia ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo, pero con oscilaciones, registrando en algunos años frecuencias relativamente elevadas, y relativamente bajas en otros; dichas oscilaciones fueron analizadas en su momento, y no se encontró asociación con variaciones en los factores de riesgo conocidos, ni indicios de causalidad en factores o variables no reconocidos previamente como tales. En cuanto al *hipospadias*, la distribución anual de su frecuencia se desvía de la linealidad porque, tal como se ha explicado más arriba, su frecuencia se mantuvo estable hasta 1995 entre 15 y 20 casos por cada 10.000 nacimientos, cayó drásticamente en 1996, y después se ha mantenido bastante estable también en ese nuevo nivel de frecuencia, entre 11 y 14 casos por 10.000, desconociéndose por el momento el origen de esa variación[19].

Hasta el momento, la mayoría de los defectos analizados en este capítulo han seguido una evolución global decreciente en su frecuencia al nacimiento. Sin embargo, hay otros defectos cuya frecuencia ha experimentado un incremento secular, como consecuencia de la mejora, la diversificación y el uso cada vez más generalizado de las diversas técnicas diagnósticas, tanto prenatales como postnatales, que permiten identificar al nacimiento o previamente al mismo, defectos que antes se diagnosticaban en etapas posteriores del desarrollo. Los ejemplos más representativos de esta tendencia global creciente son los *defectos congénitos cardiovasculares* (Gráfica 2) y los *defectos renales (excluyendo la agenesia renal bilateral) y de la vía urinaria* (Gráfica 3). No obstante, para ambos grupos de defectos se observa una estabilización de su frecuencia a partir de los primeros años de la década de los 90, que es el resultado de dos fuerzas opuestas: por una parte el diagnóstico de un mayor número de alteraciones del desarrollo prenatal, y por otra el impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal.

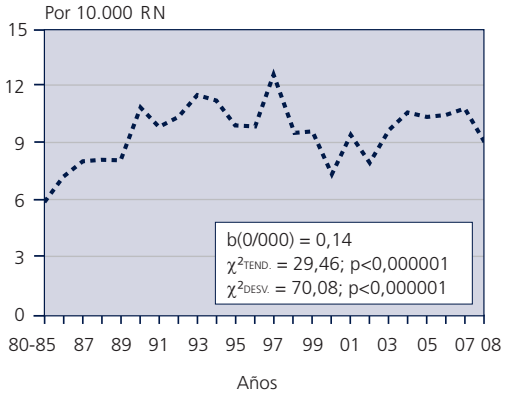
5. Análisis Témporo-Espacial de la Frecuencia al Nacimiento de los Defectos Congénitos Seleccionados

Con el estudio de la distribución combinada en el tiempo y en el espacio se pretende, por una parte, analizar la distribución temporal de la frecuencia en cada una de las Comunidades Autónomas, y por otra comprobar si la distribución geográfica ha sido homogénea en los períodos de tiempo establecidos. Los datos derivados de este tipo de análisis son útiles para detectar variaciones locales de la fre-

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



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



cuencia, que sirven como base para investigar la posible introducción de algún teratógeno en las áreas implicadas. Además, identificar las diferencias existentes entre las diversas Comunidades Autónomas puede ayudar a reconocer las necesidades específicas de cada Autonomía, lo cual es importante para diseñar estrategias preventivas y planes socio-sanitarios adaptados a esas necesidades, optimizando así la utilización de los recursos disponibles.

En este informe de vigilancia epidemiológica se muestra cada año el análisis témporo-espacial de la frecuencia de 18 defectos congénitos seleccionados. Para ello, se han elaborado 6 tablas (Tablas 5 a 10), que incluyen 3 defectos cada una, y para cada defecto se detalla en ellas la frecuencia registrada en cada Autonomía y en el total del ECEMC, en los 3 períodos de tiempo habituales.

Se han aplicado dos tipos de pruebas estadísticas: *la prueba de tendencia lineal* (χ^2 con 1 grado de libertad) y *la prueba de homogeneidad geográfica* (χ^2 con k-1 grados de libertad, siendo k el número de Autonomías que han aportado datos en cada período). Con la prueba de tendencia lineal se ha estudiado la distribución temporal de la frecuencia en cada Comunidad y en el total del ECEMC (análisis horizontal de los datos), y los resultados estadísticamente significativos se han marcado con asteriscos a la derecha de la frecuencia registrada en 2008. Con la prueba de homogeneidad geográfica se ha analizado si la distribución geográfica de la frecuencia es homogénea o no (análisis vertical de los datos, comparando las frecuencias registradas en todas las Comunidades), y los resultados estadísticamente significativos (indicativos de heterogeneidad geográfica) se han señalado con un signo "+" en la parte inferior de la columna de datos analizada.

Por lo que se refiere a las **frecuencias globales de cada defecto**, que aparecen en la parte inferior de las Tablas 5 a 10, y que sirven de referencia para el análisis por Comunidades, no ha habido ningún incremento significativo. Por el contrario, se han detectado descensos significativos para 16 de los 18 defectos analizados: anencefalia, espina bífida, encefalocele, anoftalmía/microftalmía, anotia/microtia, fisura del paladar, labio leporino, hernia diafragmática, atresia/estenosis de esófago, atresia/estenosis de ano/recto, agenesia renal bilateral, onfalocele, defectos de la pared corporal (excluyendo onfalocele y gastrosquisis), defectos por reducción de extremidades, síndrome de Down e hipospadias. En este análisis no se ha detectado el descenso global de la frecuencia de hidrocefalia que se observó en el análisis de la distribución temporal año a año (Gráficas-1). Esto es debido a que la evolución de la frecuencia de este defecto no ha sido constante, sino que experimentó un incremento inicial y un descenso posterior, y al agrupar los datos

TABLA 5

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

	Anencefalia			*Espina bífida*			*Encefalocele*		
	1980-1985	*1986-2007*	*2008*	*1980-1985*	*1986-2007*	*2008*	*1980-1985*	*1986-2007*	*2008*
Andalucía	4,54	0,76	0,78*	3,78	2,51	2,34	1,01	0,40	0,78
Aragón	-	0,67	0,00	-	2,34	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	3,89	0,26	0,00*	1,94	1,03	0,00	1,94	0,00	0,00*
Islas Baleares (a)	0,00	0,00	0,00	13,42	1,43	0,00*	0,00	0,00	0,00
Canarias (b)	0,00	0,00	0,00	3,21	2,04	2,82	6,43	0,29	0,00*
Cantabria	-	0,00	0,00	-	1,77	0,00	-	0,20	0,00
Castilla-La Mancha	5,08	1,16	0,00*	4,14	2,60	0,78*	1,32	0,58	0,00*
Castilla y León	4,36	1,25	0,00*	4,76	2,56	0,00*	1,39	0,50	0,00*
Cataluña	5,61	0,41	0,89*	5,89	2,01	0,00*	1,68	0,26	0,00*
Comunidad Valenciana	3,54	0,46	0,00*	2,53	1,82	0,00	0,51	0,52	0,00
Extremadura	1,89	1,06	0,00	2,84	1,35	0,00	0,95	0,29	0,00
Galicia	4,28	0,93	0,00*	5,99	2,97	0,00*	1,71	0,37	0,00*
La Rioja	6,28	0,34	0,00*	5,49	1,01	0,00*	0,78	0,34	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	0,92	0,00*	3,21	2,18	0,00	1,60	0,69	0,00
Región de Murcia	7,08	0,88	0,66*	8,85	3,66	1,33*	1,77	0,66	0,00
Comunidad Foral de Navarra	3,85	0,31	- *	7,07	1,53	- *	0,64	0,92	-
País Vasco	5,05	0,52	0,00*	4,27	2,62	0,00*	0,78	0,35	0,00
Andorra	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	**4,65**	**0,75**	**0,28***	**4,73**	**2,38**	**0,66***	**1,28**	**0,45**	**0,09***
Chi²(k-1):	8,53	32,83	5,27	18,58	35,73	13,11	11,50	15,30	7,26
p<0,05:	—	+	—	—	+	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a): En 2008, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.

(b): En 2008, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.

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

TABLA 6

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

	Hidrocefalia			*Anoftalmía o Microftalmía*			*Anotia/Microtia (c)*		
	1980-1985	*1986-2007*	*2008*	*1980-1985*	*1986-2007*	*2008*	*1980-1985*	*1986-2007*	*2008*
Andalucía	4,28	3,19	2,34	2,52	1,17	1,56	1,51	1,26	1,56
Aragón	-	3,68	0,00	-	1,00	4,71	-	2,34	0,00
Principado de Asturias	3,89	3,85	0,00	1,94	1,28	0,00	0,00	0,77	0,00
Islas Baleares (a)	4,47	3,34	0,00	0,00	0,48	0,00	0,00	1,91	0,00
Canarias (b)	3,21	5,24	5,64	6,43	1,89	0,00	0,00	1,02	0,00
Cantabria	-	3,15	0,00	-	0,59	0,00	-	1,38	0,00
Castilla-La Mancha	2,64	4,13	4,70	2,82	1,78	1,57	1,69	1,65	0,78
Castilla y León	3,57	4,74	2,49	4,17	2,81	3,73	2,38	1,37	2,49
Cataluña	4,21	3,92	2,68	0,84	0,82	0,89	2,24	1,29	0,00
Comunidad Valenciana	3,04	3,13	2,75	3,54	1,30	1,37	1,01	1,11	0,69
Extremadura	3,78	3,19	1,37	5,67	1,35	0,00*	1,89	1,26	2,74
Galicia	4,50	2,32	2,30*	1,28	1,48	0,00	1,50	1,30	0,00
La Rioja	3,92	1,01	0,00*	0,78	0,00	0,00	0,78	1,34	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	3,79	4,73	4,01	2,13	0,00*	1,60	1,15	0,00
Región de Murcia	2,66	3,36	1,33	0,00	1,77	3,32**	2,66	1,81	0,66
Comunidad Foral de Navarra	3,85	3,05	-	3,21	0,92	-	2,57	1,53	-
País Vasco	4,47	3,59	0,00	1,36	1,05	0,00	1,94	1,66	0,00
Andorra	-	5,01	-	-	0,00	-	-	2,51	-
Total:	**3,87**	**3,61**	**2,45**	**2,46**	**1,50**	**1,51***	**1,78**	**1,40**	**0,85***
Chi^2(k-1):	4,85	27,82	9,23	30,25	46,08	12,12	6,24	11,31	9,54
p<0,05:	—	+	—	+	+	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.
(a): En 2008, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.
(b): En 2008, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.
(c): Anotia/Microtia con atresia o estenosis del conducto auditivo.
Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

TABLA 7

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

	Fisura paladar			*Labio leporino ± fisura paladar*			*Hernia diafragmática*		
	1980-1985	*1986-2007*	*2008*	*1980-1985*	*1986-2007*	*2008*	*1980-1985*	*1986-2007*	*2008*
Andalucía	3,78	4,40	4,67	8,06	4,08	5,45*	2,52	1,21	1,56
Aragón	-	3,68	14,14**	-	4,01	0,00	-	1,00	0,00
Principado de Asturias	1,94	5,65	5,61	5,83	6,16	0,00	9,72	1,28	0,00*
Islas Baleares (a)	0,00	6,21	5,44	4,47	3,34	2,72	0,00	0,00	0,00
Canarias (b)	3,21	4,08	0,00	9,64	5,53	2,82	3,21	1,75	0,00
Cantabria	-	4,14	0,00	-	6,31	0,00	-	0,59	0,00
Castilla-La Mancha	7,16	4,79	5,48	4,52	5,58	3,13	2,82	1,49	0,00*
Castilla y León	3,77	4,12	7,47	8,33	5,62	3,73*	3,77	2,37	1,24
Cataluña	3,93	5,15	1,79	8,14	5,15	6,26	1,96	1,86	2,68
Comunidad Valenciana	4,05	3,45	1,37	3,54	4,30	3,44	2,02	0,98	0,00
Extremadura	6,62	5,31	2,74	5,67	5,12	4,12	3,78	1,45	1,37
Galicia	6,64	3,62	2,30*	5,14	4,45	4,61	1,93	1,67	2,30
La Rioja	7,06	2,01	0,00*	5,49	4,36	14,95	3,92	1,34	0,00
Comunidad de Madrid	4,41	3,05	0,00	7,22	5,23	4,73	2,01	0,92	2,36
Región de Murcia	5,31	4,33	1,99	7,97	5,70	4,64	2,66	1,90	1,33
Comunidad Foral de Navarra	3,21	3,97	-	7,07	3,97	-	5,78	2,14	- *
País Vasco	6,61	4,46	8,64	6,22	4,64	0,00	2,14	1,49	2,88
Andorra	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	**5,20**	**4,27**	**3,58***	**6,49**	**5,04**	**4,05***	**2,80**	**1,49**	**1,13***
Chi^2(k-1):	18,04	25,38	22,37	14,48	19,18	8,08	21,11	28,78	9,21
p<0,05:	—	—	—	—	—	—	—	+	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.
(a): En 2008, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.
(b): En 2008, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.
Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

TABLA 8

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

	Atresia/estenosis de esófago			*Atresia/estenosis de ano/recto*			*Agenesia renal bilateral*		
	1980-1985	*1986-2007*	*2008*	*1980-1985*	*1986-2007*	*2008*	*1980-1985*	*1986-2007*	*2008*
Andalucía	3,78	1,80	0,00*	2,77	2,20	2,34	0,00	0,22	0,00
Aragón	-	2,01	0,00	-	0,67	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	1,94	3,08	0,00	7,77	1,54	0,00*	1,94	0,51	0,00
Islas Baleares (a)	4,47	2,86	0,00	8,95	2,86	0,00	0,00	0,00	0,00
Canarias (b)	12,85	3,35	2,82*	0,00	2,04	8,46**	0,00	0,15	0,00
Cantabria	-	1,77	0,00	-	0,79	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha	1,88	2,23	3,13	3,01	1,94	2,35	0,19	0,33	0,00
Castilla y León	2,58	2,12	0,00	2,38	2,37	1,24	0,99	0,69	0,00
Cataluña	2,81	1,49	0,00*	2,81	2,11	0,00	1,12	0,36	0,89
Comunidad Valenciana	1,52	1,17	0,69	1,01	1,50	1,37	0,51	0,20	0,00
Extremadura	0,95	2,32	0,00	1,89	2,90	0,00	0,95	0,39	0,00
Galicia	1,28	1,95	9,21**	2,78	2,78	4,61	0,43	0,19	0,00
La Rioja	0,78	1,01	0,00	7,06	0,67	0,00*	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	2,81	1,49	0,00	0,40	1,61	2,36	0,00	0,23	2,36
Región de Murcia	0,89	1,90	0,00	2,66	2,47	1,99	0,89	0,53	0,00
Comunidad Foral de Navarra	4,50	1,83	-	2,57	2,14	-	0,64	0,61	-
País Vasco	1,55	1,57	5,76	1,55	2,19	0,00	0,78	0,17	0,00
Andorra	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	**2,30**	**1,89**	**1,13***	**2,54**	**2,07**	**1,70**	**0,58**	**0,32**	**0,19***
Chi^2(k-1):	30,81	24,01	44,97	29,52	24,94	17,96	11,56	19,64	15,29
p<0,05:	+	—	+	+	—	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.
(a): En 2008, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.
(b): En 2008, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.
Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

TABLA 9

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

	Onfalocele			*Gastrosquisis*			*Defecto de pared corporal (c)*		
	1980-1985	*1986-2007*	*2008*	*1980-1985*	*1986-2007*	*2008*	*1980-1985*	*1986-2007*	*2008*
Andalucía	0,50	0,94	0,78	1,26	0,31	0,78	0,50	0,04	0,00*
Aragón	-	1,34	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	0,00	0,77	0,00	1,94	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Islas Baleares (a)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,47	0,00	0,00*
Canarias (b)	0,00	0,87	0,00	0,00	2,62	2,82	0,00	0,00	0,00
Cantabria	-	0,59	0,00	-	0,39	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha	2,45	0,87	0,78*	0,38	0,41	0,78	0,19	0,17	0,00
Castilla y León	2,58	1,12	0,00*	0,40	0,25	1,24	0,40	0,19	0,00
Cataluña	0,28	0,62	0,00	0,56	0,36	0,00	0,00	0,21	0,00
Comunidad Valenciana	0,00	0,72	0,00	0,51	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Extremadura	1,89	1,64	0,00	0,00	0,48	1,37	0,00	0,00	0,00
Galicia	1,93	1,02	0,00	0,64	0,65	0,00	0,21	0,28	0,00
La Rioja	3,14	0,34	0,00*	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	1,20	0,75	0,00	0,00	0,17	2,36	0,00	0,29	0,00
Región de Murcia	2,66	0,97	0,66	0,00	0,66	1,33	0,00	0,18	0,00
Comunidad Foral de Navarra	1,28	0,92	-	1,28	0,00	- *	0,64	0,00	-
País Vasco	2,53	0,44	0,00*	0,58	0,61	0,00	0,78	0,00	0,00*
Andorra	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	**1,70**	**0,87**	**0,28***	**0,55**	**0,43**	**0,75**	**0,34**	**0,12**	**0,00***
Chi^2 (k-1):	21,66	18,02	4,87	11,16	99,74	7,94	19,99	17,72	0,00
p<0,05:	—	—	—	—	+	—	—	—	—

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
**: Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.
(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.
(b): En 2008, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.
(c): Tradicionalmante denominado "celosomía/pleurosomía".
Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

TABLA 10

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

	Reducción extremidades			*Síndrome de Down*			*Hipospadias*		
	1980-1985	*1986-2007*	*2008*	*1980-1985*	*1986-2007*	*2008*	*1980-1985*	*1986-2007*	*2008*
Andalucía	6,80	5,07	3,89	15,37	12,43	7,78*	12,35	14,01	17,13
Aragón	-	5,35	0,00	-	9,70	4,71	-	8,03	0,00
Principado de Asturias	5,83	6,68	0,00	23,32	10,78	16,83	33,04	16,95	5,61*
Islas Baleares (a)	8,95	1,43	0,00*	4,47	10,50	5,44	22,37	17,19	29,92
Canarias (b)	12,85	5,68	8,46	12,85	8,45	8,46	16,07	7,86	2,82
Cantabria	-	4,93	17,79	-	10,05	0,00	-	27,40	0,00
Castilla-La Mancha	7,34	6,77	7,04	15,63	11,90	9,39*	19,02	16,03	10,96*
Castilla y León	5,95	8,24	3,73	14,68	11,42	7,47*	11,51	14,98	7,47
Cataluña	8,14	5,31	3,58*	16,55	7,99	8,05*	22,44	17,00	14,32*
Comunidad Valenciana	5,57	3,91	0,69*	10,63	6,84	6,19	19,23	11,07	5,50*
Extremadura	0,95	6,18	6,86	15,13	9,95	5,49*	17,02	18,83	16,47
Galicia	8,13	3,80	2,30*	12,63	7,51	0,00*	20,12	13,35	9,21*
La Rioja	11,77	2,68	0,00*	12,55	7,72	0,00	24,32	19,13	14,95
Comunidad de Madrid	5,22	5,75	2,36	16,45	12,42	0,00*	15,65	11,33	14,18
Región de Murcia	7,97	5,61	1,99*	22,13	11,88	5,31*	16,82	17,62	11,94
Comunidad Foral de Navarra	8,99	7,93	-	14,78	15,56	-	28,91	13,12	- *
País Vasco	7,19	5,69	5,76	13,60	8,40	2,88*	18,07	7,35	2,88*
Andorra	-	5,01	-	-	0,00	-	-	10,03	-
Total:	**7,11**	**5,64**	**3,58***	**14,78**	**10,38**	**6,41***	**18,10**	**14,60**	**11,40***
Chi^2 (k-1):	16,30	57,13	20,31	14,66	87,78	13,53	45,02	201,89	31,49
p<0,05:	—	+	—	—	+	—	+	+	+

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
**: Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.
(a): En 2008, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.
(b): En 2008, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.
Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

por períodos se obtiene un promedio que impide observar dicha evolución. Por el contrario, en el caso de la anotia/microtia, la atresia/estenosis de esófago y la atresia/estenosis de ano/recto, al agrupar los datos sí se detecta un descenso significativo que, al analizar los datos año a año (Gráficas-1) no alcanzaba significación estadística. La explicación es que las oscilaciones muestrales que se observan en el análisis anual, quedan neutralizadas en el análisis por períodos más amplios, siendo entonces más probable que ciertos resultados sean estadísticamente significativos. Todos los descensos observados son consecuencia, como ya se ha indicado, del impacto de las IVE sobre la frecuencia al nacimiento, salvo en el caso del hipospadias, cuya evolución ya se ha comentado ampliamente.

En relación con el **análisis temporal por Comunidades Autónomas**, en las Tablas 5 a 10 queda patente que son muchas las Comunidades en las que son también estadísticamente significativos los descensos registrados para el total del ECEMC, y en otras, aunque no se alcance la significación estadística (por el tamaño muestral o por el diferente impacto de las IVE), la tendencia es igualmente decreciente.

Los únicos incrementos estadísticamente significativos de la frecuencia se han registrado para *anoftalmía/microftalmía* en la Región de Murcia (Tabla 6), *fisura palatina* en Aragón (Tabla 7), *atresia/estenosis de esófago en* Galicia (Tabla 8), y *atresia/estenosis de ano/recto* en Canarias (Tabla 8):

- El incremento de *anoftalmía/microftalmía* en la Región de Murcia, es atribuible al nacimiento de 5 casos en 2008, de los que uno tiene una alteración cromosómica y otro un síndrome de Waardenburg familiar. Al excluir del análisis estos casos con causa conocida, el incremento deja de ser estadísticamente significativo. Los otros 3 casos presentan cuadros clínicos diferentes y proceden de diversas poblaciones murcianas, no habiendo encontrado en sus historias ningún denominador común que pudiera estar relacionado con el defecto, específicamente en el área de la Región de Murcia.
- El aumento de la frecuencia de *fisura palatina* registrado en Aragón, es debido al nacimiento de 3 casos en el año 2008. Dos de ellos nacieron en el mismo hospital con 5 meses y medio de diferencia, aunque procedían de poblaciones que distaban más de 30 kilómetros entre sí y aparentemente no mostraban ninguna relación. En cuanto al tipo de fisura palatina, en 2 casos (de 2 hospitales y áreas distintas) la fisura afectaba al paladar duro y el defecto no se asociaba a otras alteraciones. No se ha encontrado en las historias de los 3

casos ninguna exposición o característica que pudiera hacer pensar en un factor causal común en la Comunidad de Aragón. Por otra parte, en el primer semestre de 2009 no se ha registrado ningún otro caso con fisura palatina en esta autonomía, por lo que bien podría tratarse de un suceso estocástico, si bien se mantendrá este hallazgo bajo vigilancia en los próximos meses.

- En cuanto al aumento de la frecuencia de *atresia/estenosis de esófago* en Galicia, es debido al nacimiento de 4 casos en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo en 2008. En realidad, este hallazgo ya se ha venido vigilando estrechamente en el ECEMC desde que se registró el tercer caso en 2008. En los últimos años nacieron 2 casos en 2007 (distanciados 6 meses entre sí), 1 caso en 2006, y para encontrar el caso anterior a éste, hay que remontarse al año 2003. En el momento de elaborar este informe, consta en el ECEMC que entre los meses de enero y junio de 2009 ha nacido un único caso con este defecto en el mismo hospital, dentro de un cuadro de múltiples anomalías. Los 4 casos registrados en 2008 presentan únicamente atresia de esófago, con o sin fístula, y proceden del área de influencia de la ciudad de Vigo (que es la que corresponde a este hospital), pero al examinar detalladamente sus historias, no se ha encontrado ningún denominador común, salvo el lugar de nacimiento y residencia, que pudiera ofrecer indicios sobre algún factor causal circunscrito a esta zona de Galicia, y el responsable de la colaboración de este hospital en el ECEMC, tras una concienzuda evaluación, tampoco aprecia indicios de causalidad en la zona. No obstante, se mantendrá este hallazgo bajo estrecha vigilancia hasta el siguiente informe de vigilancia epidemiológica.
- Por lo que se refiere al aumento de la frecuencia de *atresia/estenosis* de ano/recto en Canarias, es debido al nacimiento de 3 casos en 2008. En uno de los casos, que además de la atresia de ano presenta agenesia del cóccix, la madre tiene un claro sobrepeso y cabría sospechar que pudiera tener algún problema de tolerancia a la glucosa, por lo que se ha procedido a cursar la petición de información adicional a este respecto por si pudiera tratarse de una embriofetopatía diabética. Los 3 casos son clínicamente diferentes, pero proceden todos de la zona noreste de la isla, que por otra parte es la más poblada. No obstante, al revisar detalladamente sus historias, no se observó ningún indicio común de causalidad vinculada exclusivamente al área metropolitana de la isla de Tenerife. En 2007 se encontró también en Tenerife un incremento de la frecuencia de otros dos defectos (onfalocele y hernia diafragmática), aunque los casos procedían tanto del norte como del sur de la isla, pero cabe preguntarse si pudiera existir una relación entre los hallazgos de 2007 y los de 2008. Sin embargo, en principio son defectos etiológica y patogénicamente no relacionados, por lo que probablemente estos hallazgos sean independientes. No obstante, ambos se mantienen bajo observación.

Por lo que respecta al **análisis de homogeneidad geográfica por períodos**, se observa una tendencia progresiva hacia la homogeneización de las frecuencias de los diferentes defectos, dado que al efectuar la comparación de las frecuencias registradas para cada defecto en las distintas Autonomías en 2008 (análisis vertical de los datos de las Tablas 5 a 10), apenas se encontraron diferencias entre ellas, que sí existían en períodos previos. Este hecho puede ser resultado de una cierta homogeneidad en cuanto a los procedimientos y planes de detección precoz de los defectos congénitos. Los únicos defectos para los que se ha observado que la distribución geográfica de su frecuencia fue heterogénea en 2008 son: la *atresia/estenosis de esófago* y el *hipospadias*:

- En relación con la *atresia/estenosis de esófago*, se ha podido comprobar que la heterogeneidad registrada en 2008 es atribuible a la frecuencia relativamente elevada registrada en Galicia y el País Vasco. Por lo que se refiere a Galicia, en el punto anterior ya se ha comentado la situación con respecto a este defecto en 2008. Y en cuanto al País Vasco, la frecuencia registrada es debida al nacimiento de 2 casos, aparentemente no relacionados, nacidos en el área de Bilbao, que presentan atresia de esófago con fístula traqueoesofágica, y que no comparten aparentemente ninguna otra característica que pudiera hacer pensar en un factor causal común.
- En cuanto al *hipospadias*, se ha observado que la heterogeneidad geográfica detectada en 2008 viene determinada por la frecuencia relativamente elevada en las Islas Baleares (con datos de Palma y Manacor) el pasado año. Al analizar este hallazgo hay que tener en cuenta varios hechos. En esta Autonomía se ha registrado siempre una frecuencia algo superior a la del resto de las Comunidades para este defecto. De los 11 casos contabilizados en la comunidad en 2008, 3 proceden de la Fundación Hospital de Manacor, y los 8 restantes del Hospital Son Llátzer, de Palma de Mallorca, y todos presentaban la forma menor del defecto (hipospadias balánico). Desde la incorporación de estos dos hospitales al ECEMC, se ha podido comprobar que en ambos se viene realizando una minuciosa exploración de los recién nacidos, detectando y registrando incluso casos con expresiones muy leves de defectos menores, como algunas formas de hipospadias balánico, que

pueden pasar fácilmente desapercibidas. Por otra parte, en las historias de los casos registrados en 2008, no se ha encontrado ningún indicio de que pudiera existir un factor causal común circunscrito al área de la isla de Palma, si bien se mantendrá este hallazgo bajo especial vigilancia en períodos subsiguientes.

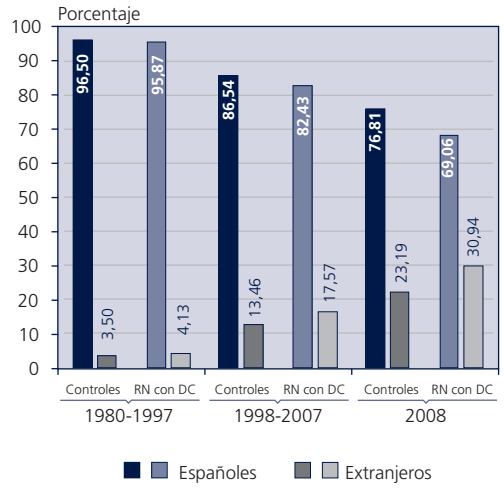
6. Análisis de la procedencia y etnia de los padres

Dado el incremento progresivo de la población inmigrante que se ha venido observando en España en las últimas décadas, y puesto que los grupos que llegan a nuestro país tienen unas características étnicas, genéticas y socioculturales diferentes de las de la población autóctona española, interesa analizar si esas características pueden ser determinantes de un riesgo superior para defectos congénitos. Es una cuestión que ya se analizó en el ECEMC en 1998[21], comprobando que todos los grupos étnicos estudiados tenían mayor riesgo que el grupo de etnia blanca para estas patologías. Ese es el motivo por el cual se vienen vigilando tanto la etnia como la procedencia extranjera de los padres, características que también son abordadas, con otro enfoque, en otro capítulo de este boletín[22].

En la Gráfica 4 se puede observar la distribución de los progenitores de los recién nacidos registrados en el ECEMC (casos y controles), según su procedencia (españoles o extranjeros), en 3 períodos de tiempo. En esa distribución, el *porcentaje de progenitores de procedencia extranjera* ha seguido una evolución creciente estadísticamente significativa. Dicho porcentaje se ha multiplicado por 6,63 entre los controles y por 7,49 entre los casos. El porcentaje registrado entre los controles del ECEMC en 2008 (23,19%) es prácticamente igual al 23,88% publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre el Movimiento Natural de la Población[23], lo cual sirve para argumentar que también en este sentido los controles del ECEMC son una muestra representativa de la población en España. El hecho de que el porcentaje de padres de procedencia extranjera sea superior entre los casos que entre los controles, en todos los períodos considerados, es indicativo de que los grupos de procedencia extranjera tienen un mayor riesgo para defectos congénitos.

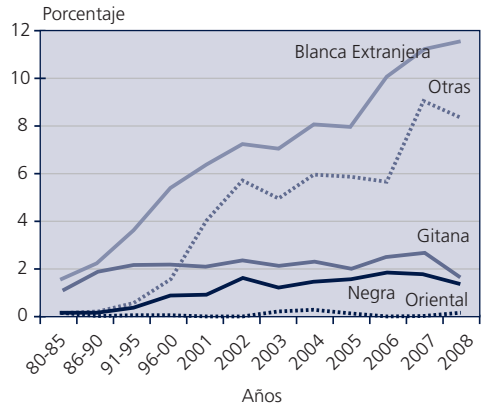
Otro aspecto a considerar en relación con el fenómeno de inmigración en España, es la *distribución por grupos étnicos*. En la Gráfica 5 se ha representado la distribución secular de los controles del ECEMC por etnias diferentes a la blanca autóctona. El grupo mayoritario en todo el período analizado es el de etnia blanca procedente del extranjero. Todos los grupos étnicos, salvo el oriental, han aumentado progresivamente de forma estadísticamente significativa.

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



Controles:	$\chi^2_{TEND.}$ = 1472,68	p<0,000001
RN con DC:	$\chi^2_{TEND.}$ = 2277,15	p<0,000001

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

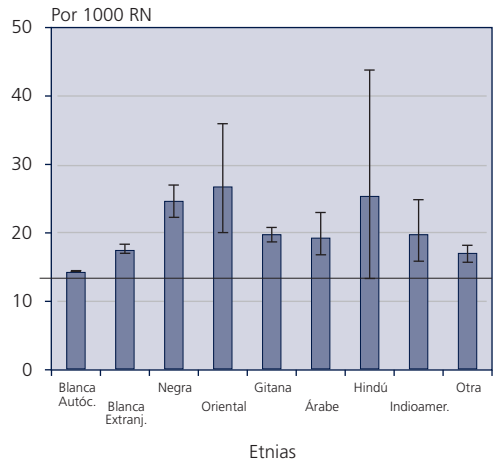


Etnia	$\chi^2_{TEND.}$	b	p
Blanca Extranjera	624,36	93,58	<0,000001
Negra	162,39	18,46	<0,000001
Oriental	1,87	0,66	No significativa
Gitana	15,85	9,89	<0,00007
Otras	1086,24	82,64	<0,000001

Es importante recordar que el ECEMC registra datos sobre partos que tienen lugar en el ámbito hospitalario, por lo que no se están contabilizando los partos domiciliarios, que podrían ser más numerosos en estos grupos de población. Eso significaría que el incremento registrado en el ECEMC podría ser incluso mayor. Otro aspecto a considerar con respecto al aumento observado es que podría ser reflejo, no sólo del incremento numérico de estos grupos de población en España, sino también de su progresiva incorporación al sistema sanitario español.

En la Gráfica 6 se ha representado la distribución de la frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos en los distintos grupos étnicos, con su intervalo de confianza al 95%, que es más estrecho cuanto más numeroso sea el grupo del que se trate. Se ha trazado una línea horizontal al nivel de la frecuencia registrada en el grupo de etnia blanca autóctona, para que sirva como referencia o grupo de comparación. Según los datos representados en la Gráfica 6, en todos los grupos étnicos se registra una frecuencia superior a la observada en el grupo de etnia blanca autóctona, y la diferencia es estadísticamente significativa salvo en el grupo hindú (en el que la diferencia se encuentra en el límite de la significación estadística), puesto que el límite inferior de sus intervalos de confianza queda por encima del valor de referencia. En este hallazgo deben estar influyendo fundamentalmente las condiciones socio-sanitarias de estos grupos, aunque el sustrato genético podría ser también determinante de un mayor riesgo para ciertas patologías[22].

GRÁFICA 6
PREVALENCIA DE RN CON DC EN LAS DISTINTAS ETNIAS (INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%) PERÍODO: 1980-2008



Así pues, a la vista de estos resultados, está claro que la etnia y la procedencia de los padres son dos variables muy importantes a considerar, tanto en la investigación sobre las causas de los defectos congénitos, como a la hora de establecer los planes de prevención, que deben dirigirse especialmente y de forma específica a cada uno de los grupos étnicos existentes actualmente en España.

Comentario Final

En 2004, la Red Nacional de Prevención de Defectos Congénitos (*National Birth Defects Prevention Network –NBDPN*), de Estados Unidos, estableció y publicó unas directrices para llevar a cabo la vigilancia de los defectos congénitos[24]. En dichas guías se enumeran los objetivos de los sistemas de vigilancia sobre estas patologías y se resumen en los siguientes:

- Proveer una línea base con datos sobre ocurrencia
- Identificar poblaciones de riesgo
- Investigar *clusters* o acumulaciones inusuales de casos en el tiempo o en el espacio
- Participar en investigación
- Estimar necesidades asistenciales
- Referir a los niños afectados a servicios determinados
- Evaluar los programas de prevención.

Todos estos objetivos se encuentran incorporados a los del ECEMC, que son incluso más amplios. A lo largo de este capítulo se han descrito diversos análisis, cuyos resultados muestran que efectivamente en el ECEMC se trabaja para el desarrollo y consecución de todos esos objetivos, como un medio para alcanzar el objetivo último que es la prevención primaria de los defectos congénitos. Los datos mostrados pueden ser de utilidad para las autoridades sanitarias, que disponen así de una cuantificación de este problema de salud en cada una de las circunscripciones autonómicas, en relación con las demás, y esta información sirve para la estimación de las necesidades tanto asistenciales como preventivas.

Hay que mencionar que la actividad del ECEMC se enmarca además, desde hace unos años, en las líneas de investigación sobre las enfermedades raras, al ser uno de los grupos que integran el CIBERER[25], por encuadrarse la gran mayoría de los defectos congénitos dentro de la definición de las enfermedades raras. En la investigación sobre éstas, el ECEMC aporta información epidemiológica sobre los defectos congénitos, al contar con datos obtenidos con una metodología uniforme en hospitales de toda España, en relación con una serie consecutiva y no seleccionada de recién nacidos, con una muy buena definición clínica y gran cantidad de datos disponibles sobre un amplio grupo de variables, para los estudios causales. Además, a toda esa in-

formación epidemiológica se vienen incorporando datos de estudios genéticos cada vez más resolutivos que permitirán, llegado el momento, efectuar estudios de epidemiología genética, combinados con los estudios analíticos, en la búsqueda de factores causales ambientales y/o genéticos. La identificación de esos factores causales es el primer paso para la prevención. A este respecto, hay autores[26] con más de 50 años de experiencia en la investigación sobre este problema de salud, que a finales del pasado año fueron absolutamente categóricos, indicando que "*¡Prevenir los defectos congénitos es urgente!*". Reivindicaban mayores esfuerzos y organización para implantar las medidas preventivas conocidas, considerando que cada niño que nace con un defecto prevenible, pone de manifiesto un fallo de los sistemas sanitarios y de salud pública. Pero además, es preciso identificar nuevas medidas de prevención, y continuar investigando por qué y cómo se producen patologías como los defectos congénitos, que conllevan una elevada morbilidad, discapacidad, dependencia y mortalidad precoz.

Referencias

1. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Frecuencia de anomalías congénitas en España: Vigilancia epidemiológica en el ECEMC en el período 1980-2007. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2008;V(7):58-87. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf
2. Martínez-Frías ML. Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez Frías y Bermejo. Madrid, 2003.
3. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML. Anomalías congénitas en España: Vigilancia epidemiológica en el último cuarto de siglo (1980-2004). Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2005;V(4):62-85. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_04.pdf
4. INE (Instituto Nacional de Estadística). INEbase. Demografía y Población: Movimiento Natural de la Población. Año 2007: Resultados definitivos. 2009; Acceso: http://www.ine.es/inebmenu/ indice.htm#7
5. Wynne JW, Harris J, Bentley S, Stierman L. California Birth Defects Monitoring Program (CBDMP). Investigating clusters of birth defects: A systematic approach. 1999; Acceso: http://www.cbdmp.org/pdf/ investbdclusters.pdf
6. Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for Investigating Clusters of Health Events. MMWR 1990;39(RR-11):1-16. Acceso: http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/m0001797/m0001797.asp
7. Fiore BJ, Hanrahan LP, Anderson HA. Public Health Response to reports of clusters. Am J Epidemiol. 1990;132(1 Suppl):S14-22.
8. Washington State Department of Health Guidelines for Investigating Clusters of Chronic Disease and Adverse Birth Outcomes. 2007; Acceso: http://www.doh.wa.gov/EHSPHL/Epidemiology/NICE/publications/ClusterProtocol.pdf
9. EUROCAT-Cluster Advisory Service. Cluster Investigation Protocols. 2003; Acceso: http://www.eurocat.ulster.ac.uk/clusterinvprot.html
10. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML, Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: treinta años de existencia del registro del ECEMC. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2006;V(5):58-81. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_05.pdf
11. ICBDSR web page. 2009; Acceso: http://www.icbdsr.org
12. EUROCAT web page. 2009; Acceso: http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata /tables.html
13. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML, Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Análisis de los datos del ECEMC en el período 1980-2006. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2007; V(6):54-80. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf
14. EUROCAT Working Group. Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey, 2002.
15. ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Annual Report 2007 with data for 2005. Ed. ICBD. Roma, 2008. Acceso: http://www.icbdsr.org/filebank/documents /ar2005/Report2007.pdf
16. Ministerio de Sanidad y Consumo. Interrupción Voluntaria del Embarazo. Datos definitivos correspondientes al año 2007. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2008.
17. Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E. Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. Progr Obstet Ginecol. 2000; 43: 403-409.
18. Bermejo E, Martínez Frías ML. Estudio de la prevalencia de recién nacidos con anoftalmía/microftalmía en España (1980-1993). Prog Diagn Pren. 1995;7:211-222.
19. Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L. Secular Decreasing Trend of the Frequency of Hypospadias among Newborn Male Infants in Spain. Birth Defects Res (Part A): Clin Mol Teratol. 2004;70: 75-81.
20. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Rodríguez L, López Grondona F, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Grupo de trabajo de REpIER. Evolución secular y por comunidades autónomas de la frecuencia de síndrome de Down al nacimiento en hijos de madres jóvenes. Progr Obstet Ginecol. 2007; 50(2):67-80.
21. Martínez-Frías ML. Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. An Esp Pediatr. 1998;48: 395-400.
22. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2009;V(8):24-44. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_08.pdf
23. INE (Instituto Nacional de Estadística). INEbase. Demografía y Población: Movimiento Natural de la Población. Año 2008: Resultados provisionales. 2009; Acceso: http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e301/provi&file=pcaxis
24. National Birth Defects Prevention Network (NBDPN). Guidelines for Conducting Birth Defects Surveillance. Ed. LE Sever. Atlanta, 2004.
25. CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras). 2009; Acceso: http://www.ciberer.es/
26. Oakley GP, Brent RL. Editorial: Birth Defects Prevention: "The Fierce Urgency of Now". Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2008;82: 745-747.

CARACTERÍSTICAS DE LAS MADRES QUE SIGUIERON TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

M.L. Martínez-Frías[1,2,3], E. Bermejo[1,3,4], y el Grupo Periférico del ECEMC[5].

[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]*CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Madrid.*
[4]*Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III. Madrid*
[5]*Los integrantes del mismo figuran en la Sección IX de este Boletín*

Summary

Title: Characteristics of mothers following assisted reproductive technologies.

Background: Assisted reproductive technologies (ART), such as *in vitro* fertilization, intracytoplasmic sperm injection (ICSI), assisted fecundation, and all the fertility treatments and procedures, have been successfully used to overcome infertility. Indeed, it has been estimated that between 1 and 4% of births in developed countries are conceived trough ART. But at the same time, rising concerns exist on their potential adverse effects on the embryo and fetal development. However, in spite of the huge amount of studies that have been published, big gaps in this knowledge still exist. To assess this association through epidemiological studies, it is necessary to recognize which maternal characteristics, among others, could confound the results. However, some of the maternal characteristics may be related with cultural and social aspects, as well as with other local influences. Therefore, it is advisable to identify those characteristics in the different populations.

Objective and methods: Here we present the results of the analysis of several maternal characteristics on data from the cases and controls´ mothers of the ECEMC database. The analysis included 20,233 mothers of consecutive live born infants with congenital defects, and 19,411 mothers of control infants. The studied characteristics were: maternal age (≤19, 20-30, 31-35, ≥36), level of education (primary, secondary, and university studies), body mass index (BMI) in three strata (<25, 25-30, >30), maternal chronic diseases, maternal diabetes mellitus, hypertension, gestational diabetes, infectious diseases during pregnancy, tobacco and alcohol consumption while pregnant, multiple births, and caesarean section. Due to the number of analyses performed, the statistical significance was established in p<0.01.

Results: We have observed that women undergoing ART are older, with higher educational levels, suffer more chronic diseases, higher frequency of gestational diabetes, and more infectious diseases than mothers with natural conceptions. Most of these results are observed either in cases´ mothers or controls´ mothers, but did no differ when we analyzed cases versus controls´ mothers, all of them using ART for conception. On the other hand, mothers following ART, are less smokers, do not have more frequency of both diabetes mellitus and hypertension. Regarding the BMI, the only statistically significant result is an increased frequency of women having a BMI of <25 among those following ART.

Conclusions: Many of the studied characteristics can be confounder factors for epidemiological analyses to identify potential risks of ART to produce birth defects. In addition, although most of the results are similar to those observed in other studies, particularly in Sweden, some of the observed differences may be due to variations in social and educational aspects. Therefore, it is advisable to identify which maternal characteristics can be confounder factors in each population.

Introducción

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) han mostrado ser muy eficaces para el tratamiento de las parejas infértiles. Por tanto, su utilización se ha generalizado de tal modo que entre el 1 y 4% del total de nacimientos anuales de los países desarrollados son consecuencia de TRA, considerándose que desde que nació el primer bebé por fecundación *in vitro* (FIV) en 1978, han nacido más de un millón de niños por estas técnicas[1-8]. Entre ellas, además de la FIV, se incluyen diferentes tipos como la inyección intra-citoplásmica de esperma (ICSI), la inseminación intrauterina -o artificial (IA)- y, con menor frecuencia, sólo la estimulación ovárica (EO) mediante tratamientos hormonales.

Desde sus inicios, ha existido una gran preocupación sobre la posibilidad de que las TRA pudieran tener efectos adversos. De hecho, son muchísimos los trabajos que se publican cada año tratando de determinar si las diferentes técnicas suponen un riesgo para el embrión y feto, para las propias mujeres, sobre los tipos de efectos, y sobre la magnitud de los mismos[9-11]. Sin embargo, las limitaciones metodológicas para su estudio, y los problemas de diseño son constantemente invocados en la evaluación crítica de

los resultados para su rechazo/aceptación. Además, los estudios epidemiológicos que no tienen graves problemas de diseño o de análisis, pueden mostrar resultados contradictorios que, aunque no implican que necesariamente sean debidos a limitaciones y problemas, no son fáciles de interpretar. Sobre todo cuando no se tiene el conocimiento suficiente sobre las metodologías utilizadas para los análisis, o sobre los mecanismos de los procesos biológicos que se están analizando, incluyendo las modificaciones de los mismos.

De hecho, los únicos efectos sobre los que existe unanimidad en cuanto a su relación con las TRA, se refieren a su relación con partos múltiples, con el nacimiento de niños prematuros y con bajo peso al nacer, siendo menor la unanimidad en cuanto al posible retraso del crecimiento intrauterino[5,10-12]. A pesar de esto, en muchos trabajos se discute si estos efectos no serán consecuencia de que las mujeres que siguen TRA, pueden tener ciertas características que difieran de las mujeres que no siguen esas técnicas en cuanto a la concurrencia de factores como enfermedades crónicas, hipertensión, infecciones, entre otras.

Este trabajo se ha estructurado para analizar un grupo de características maternas entre las madres que siguieron TRA y las que no lo hicieron, utilizando la información de la base de datos del ECEMC.

Material y Métodos

Material

Durante el periodo comprendido entre los años 1991 y 2007, en el ECEMC se registraron 20.233 niños que nacieron con defectos congénitos (casos) y 19.411 niños sin defectos congénitos (controles), cuyas madres habían especificado el dato sobre si el embarazo había sido, o no, por TRA, que son las incluidas en este trabajo. Dado que la metodología del ECEMC incluye la recogida de alrededor de 312 datos por cada niño, sea caso o control, hemos podido analizar las siguientes características separadas en dos grupos. Uno con las que presentan distribución continua, que incluye: la edad materna en cuatro estratos (≤ 19, 20-30, 31-35, ≥36), el nivel cultural medido en tres estratos de escolarización (estudios primarios, secundarios y universitarios), e índice de masa corporal (IMC) en tres estratos (<25, 25-30, >30). El segundo grupo incluye las siguientes variables discontinuas: si la madre tenía alguna enfermedad crónica de cualquier tipo, si tenía diabetes mellitus, hipertensión, si tuvo diabetes gestacional, si tuvo infecciones durante el embarazo, si fumaba, si bebió alcohol, si el parto fue múltiple y si fue por cesárea. Además, se ha analizado la frecuencia de TRA entre los casos y controles a lo largo de los años del periodo estudiado, y por comunidades autónomas.

Estructura de las tablas

Para el análisis de las diferentes variables, se ha aplicado la misma estructura para todas las tablas, de modo que permita el análisis comparativo en distintas formas. Además, también ofrecen la posibilidad de que los lectores interesados puedan disponer de toda la información. Para ello, en lo relativo a las filas, se han establecido dos filas principales correspondientes a las variables estudiadas (en varios estratos las continuas y en dos grupos las discontinuas), y otras filas menores que incluyen los valores de la ji-cuadrado con 1 ó 2 grados de libertad (g.l.) para las comparaciones entre TRA y No TRA en las madres de casos, e igual en las madres de controles. La última fila de las Tablas, indica el valor de la ji-cuadrado con 1 g.l., para la comparación entre madres de casos y de controles, que han seguido TRA. En cuanto a las columnas, la primera de cada tabla incluye la variable estudiada tanto en casos como en controles, y los valores de las pruebas de hipótesis (ji-cuadrado y p). La segunda columna muestra los datos correspondientes para todo el periodo de tiempo estudiado (1991-2007) en dos grupos de madres, las que tuvieron el embarazo mediante TRA y las que no usaron TRA. Con objeto de detectar variaciones temporales, las dos columnas siguientes tienen la misma estructura que la segunda, pero separando el tiempo del estudio en dos periodos, 1991-1999 y 2000-2007. Esta estructura nos va a permitir mirar la información desde diferentes ángulos.

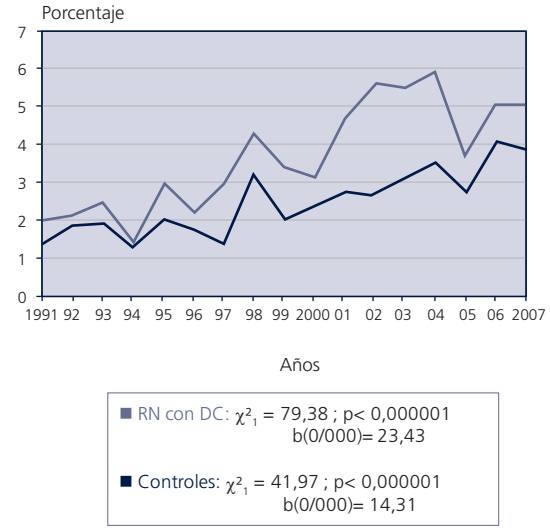
Métodos estadísticos

Para el estudio de cada variable se analizaron el total de madres que tenían el dato especificado. Por ello, los totales de algunas tablas son diferentes. Para los análisis estadísticos de la distribución temporal y por edades maternas se ha calculado la ji-cuadrado con un grado de libertad para estudiar si hay una tendencia lineal a lo largo de la variable estudiada (tiempo o años de edad materna). La hipótesis nula de esta prueba establece que no existe una tendencia lineal de incremento o descenso entre los estratos. La ji-cuadrado con K-1 grados de libertad se utilizó para determinar si existen diferencias entre los valores de los distintos estratos. Para el análisis de los riesgos se utilizó el cálculo del "Odds Ratio" (OR) o razón de productos cruzados. En los análisis estratificados, se aplicó el procedimiento de Mantel-Haenszel, para obtener el valor del OR promedio. Dada la cantidad de análisis realizados, se estableció un nivel de significación estadística en valores de p menores de 0,01.

Resultados

En la Gráfica 1 se muestra la evolución temporal de la proporción de madres, tanto de casos como de controles, que tuvieron un hijo tras TRA. La gráfica muestra un incremento secular estadísticamente muy significativo para ambos grupos de madres (p<0,000001). Además, la línea correspondiente a las madres de niños con defectos congénitos queda por encima de la correspondiente a la de los controles en todos los años, y muestra un promedio de incremento anual de 2,34 por cada 1.000 mujeres, mientras que en el grupo de madres de controles el incremento medio anual es de 1,43 por 1.000. Esta diferencia sugiere que puede haber un riesgo para defectos congénitos relacionado con las TRA. De hecho, el análisis global (Tabla 1) muestra que mientras un 3,57% de las madres de niños con defectos congénitos habían logrado el embarazo mediante alguna TRA, la proporción en las de niños controles es de 2,40%, siendo la diferencia estadísticamente muy significativa (p=0,0000000). Además, en el cálculo del riesgo global para defectos congénitos se obtuvo un valor del OR de 1,51, con un intervalo de confianza cuyo límite inferior es superior a la unidad. Esto indica que, sin ajustar por potenciales factores de confusión, las TRA incrementan en un 51% el riesgo que para cualquier tipo de defectos congénitos, tienen los hijos de mujeres que tuvieron un embarazo natural (o biológico).

GRÁFICA 1
DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DEL PORCENTAJE DE MADRES CON TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD (Periodo: 1.01.1991 / 31.12.2007)



Análisis de variables continuas

El análisis de las edades maternas mostró que la media de edad entre las mujeres que obtuvieron el embarazo mediante una TRA es mayor que entre las que no siguieron TRA, tanto entre las madres de casos (*con TRA* n=710; **media**= 32,76, DE=4,40. *Sin TRA* n=19.464; **media**= 29,64; DE=5,41; t=15,18, p<0,01), como en las de controles (*con TRA* n=456; **media**= 32,22, DE=4,57. Sin *TRA n*=18.919; **media**= 29,34; DE=5,15; t=11,83, p<0,01), aunque en el límite de significación establecido. Sin embargo, en la Tabla 2, se observan diferentes aspectos. Ante todo, que las comparaciones de los diferentes estratos de edad materna entre las mujeres que siguieron TRA y las que no las siguieron, son estadísticamente muy significativas tanto en las madres de casos como de controles y en todos los periodos de tiempo estudiados (los seis valores de ji-cuadrado con 3 g.l., muestran valores estadísticamente muy significativos). Es decir, que en este análisis se objetiva que las TRA se asocian a madres con mayores edades. De hecho, según se muestra en esta misma Tabla 2, las mayores proporciones de mujeres que siguieron una TRA se acumulan en los dos estratos de edades más altas, a diferencia de lo observado en el grupo de madres con embarazo biológico. Por otra parte, es interesante constatar que cuando analizamos las edades maternas en las madres que siguieron una TRA, y comparamos las madres de casos con las de controles (análisis vertical de las columnas de TRA SI), los valores de las ji-cuadrado con 3 g.l., alcanzan un valor del test de hipótesis (p<0,05; p<0,08; p<0,41, respectivamente) que no alcanza el nivel de significación estadística establecido. Estos resultados que, en principio indicarían que la distribución de la relación entre las edades y las TRA es independiente de la relación entre la edad y los defectos fetales, en realidad es un resultado confundido por las interrupciones voluntarias de la gestación (IVEs) por defectos congénitos. Esto se debe, precisamente, a que al haber una fuerte relación entre las edades maternas y ciertos defectos congénitos, estas madres más añosas constituyen el grupo diana al que va especialmente dirigido el diagnóstico prenatal. Con objeto de visualizar mejor esta relación, en la Gráfica 2, se muestra la distribución de las madres de casos y controles que siguieron TRA, por cada año de edad materna. Como es lógico, se observa un incremento muy significativo de la proporción de madres que utilizaron las TRA a medida que aumenta la edad de las mujeres. También en esta gráfica se observa que la línea de las madres de niños con defectos congénitos está por encima de la de las madres que tuvieron embarazos biológicos, lo que apoya la existencia del incremento de riesgo para defectos congénitos de cualquier tipo, que se cuantificó en la Tabla 1. Por último, si analizamos los resultados

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 8, 2009. ISSN: 0210-3893

TABLA 1

TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA)
Periodo: 1.01.1991 / 31.12.2007

	TRA				
	SÍ	*%*	*NO*	*Total*	***OR (95% IC)***
CASOS	721	3,57	19.502	20.223	1,51
Controles	465	2,40	18.946	19.411	(1,34-1,70)
					P=0,0000000

TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE MADRES DE CASOS Y CONTROLES POR CUATRO ESTRATOS DE EDAD MATERNA, CONCEPCIÓN MEDIANTE TRA O BIOLÓGICA Y DOS PERIODOS DE TIEMPO

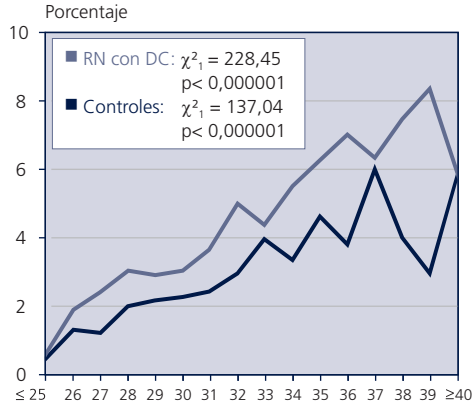
		Todo el periodo				*En dos periodos*								
		1991-2007				*1991-1999*				*2000-2007*				
	EDADES MATERNAS	*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		Valor de P del test de la χ^2
		Nº	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	
	≤19	0	-----	724	3,72	0	0,00	456	4,13	0	0,00	268	3,18	----
CASOS	20-30	220	30,99	10146	52,13	113	38,31	6270	56,82	107	25,78	3876	45,98	**P<0,002**
	31-35	295	41,55	5900	30,31	124	42,03	3007	27,25	171	41,20	2893	34,32	**P<0,003**
	≥36	195	27,46	2694	13,84	58	19,66	1301	11,79	137	33,01	1393	16,52	**P<0,000005**
Ji-cuadrado con 3 g.l.		202,95; **P=0,0000000**				63,23; **P=0,0000000**				116,59; **P=0,0000000**				
TOTAL		710	100.-	19464	100.-	295	100.-	11034	100.-	415	100.-	8430	100.-	
	≤19	2	0,44	676	3,57	1	0,50	428	4,00	1	0,39	248	3,02	P=1,00 (NS)
Controles	20-30	157	34,43	10364	54,78	93	46,27	6495	60,63	64	25,10	3869	47,14	P>0,38 (NS)
	31-35	196	42,98	5747	30,38	81	40,30	2805	26,19	115	45,10	2942	35,85	P>0,04
	≥36	101	22,15	2132	11,27	26	12,94	984	9,19	75	29,41	1148	13,99	**P<0,00006**
Ji-cuadrado con 3 g.l.		115,26; **P=0,0000000**				38,74; **P=0,000001**				78,24; **P=0,0000000**				
TOTAL		456	100.-	18919	100.-	201	100.-	10712	100.-	255	100.-	8207	100.-	
Valor de P de la χ^2		P>0,05 (NS)				P>0,08 (NS)				P>0,41 (NS)				

(NS): No significativo.

por filas en dos periodos de tiempo (tres últimas columnas), se observa que se han producido variaciones en la distribución de las edades maternas a lo largo del tiempo (dos últimos periodos). Así, la proporción de madres de los casos que usaron TRA muestra una disminución en el segundo periodo de tiempo (2000-2007) en los dos estratos de edades intermedias, que es estadísticamente significativa. Sin embargo, se aprecia un fuerte incremento en el estrato de ≥36 años (pasa del 19,66% en el primer periodo al 33,01% en el segundo), que es muy significativo (p<0,000005). En las madres de los controles, las variaciones que se observan son de incremento en los dos estratos de mayores edades. Nuevamente se confirma que la distribución de edades no se relaciona con defectos congénitos porque al comparar los estratos de las madres de casos y controles en la columna de TRA SI, las diferencias no son estadísticamente significativas. Sin embargo, estas variaciones y diferencias también están influidas por las IVEs por defectos fetales. Por tanto, la edad materna debe ser considerada como un factor de confusión para los estudios del potencial riesgo de las TRA para defectos congénitos.

En la Tabla 3, se muestra la misma estructura y tipos de análisis pero referidos al nivel de escolaridad materno. Las madres que siguieron una TRA, tanto de casos como de controles, se distribuyen con menor frecuencia en el estrato de menor nivel y mayor frecuencia en el correspondiente a estudios superiores, siendo las diferencias con las madres que tuvieron el embarazo biológico estadísticamente muy

GRÁFICA 2
PORCENTAJE DE MADRES CON TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD, POR EDAD MATERNA (Periodo: 1.01.1991 / 31.12.2007)



significativas en todos los grupos, con la única excepción de las madres de los controles del primer periodo de tiempo. En relación con la evolución en los dos periodos de tiempo de las madres de cada nivel de estudios que siguieron una TRA, se observa un incremento significativo de la proporción de madres en los dos niveles de escolaridad más altos, tanto en las de los casos como en las de controles (valores del test en la última columna de la derecha). Este resultado relaciona las TRA con la escolaridad materna, además, al igual que ocurría para la edad materna, cuando comparamos las madres de casos que habían seguido TRA con las de controles que también habían seguido TRA, no se observan diferencias estadísticamente significativas.

En el estudio de la relación con el IMC materno (Tabla 4), lo único destacable es que la proporción de madres que siguieron TRA, tanto de casos como de controles, cuyo IMC era <25 es ligeramente inferior en el primer periodo (1991-1999) que en el segundo y, aunque esa diferencia es pequeña, es estadísticamente significativa (p<0,0004 en las madres de casos, y p<0,007 en las de controles). Sin embargo, las medias de IMC no difieren ni entre las madres de casos (*con TRA*: n= 556; **media**= 23,92, DE=4,06. *Sin TRA*: n=12.511; **media** =23,68; DE=4,10; t=1,35, p>0,01, NS), ni entre las de controles (*con TRA* n=354; **media**= 23,71, DE=4,30. *Sin TRA* n=12.324; **media** = 23,39; DE=3,75; t=1,58, p>0,01, NS). Tampoco difieren las medias entre las madres de casos y las de los controles.

Análisis de variables discontinuas

La frecuencia de enfermedades crónicas entre las madres que siguieron TRA es mayor que en las madres con embarazos biológicos en todos los periodos de tiempo estudiados, tanto al comparar lo casos como los controles (Tabla 5). No obstante, en el primer periodo (1991-1999) las diferencias no llegan a alcanzar significación estadística en ninguno de los dos grupos de madres, posiblemente por los tamaños de las muestras. Nuevamente, cuando se comparan las madres de casos y controles con TRA, las diferencias no son estadísticamente significativas (p<0,12, p<0,47 y p<0,19 en los tres periodos de tiempo, respectivamente). Por tanto, las mujeres que siguieron una TRA tienen más frecuencia de enfermedades crónicas que las que no siguieron TRA, y dado que también existe una relación entre estas enfermedades crónicas maternas y defectos congénitos, esta variable (o alguna de las enfermedades que incluye), es un factor de confusión para la relación entre TRA y defectos congénitos.

Al analizar algunas enfermedades crónicas por separado, se observa que no existe una clara relación con la diabetes mellitus (Tabla 6), ni con la hipertensión materna (Tabla 7). Este resultado, no obstante, puede estar influido porque los embarazos de las madres con diabetes crónica, son especialmente vigilados mediante ecografías para confirmar que el desarrollo embrio-fetal es correcto y, por tanto, son más susceptibles de IVE cuando se detectan defectos fetales. Sin embargo, la diabetes gestacional (Tabla 8) es más frecuente en todas las madres que siguieron TRA, independientemente de que tuvieran un niño con defectos o sin defectos. Por el contrario, cuando se comparan las madres de casos y controles que siguieron TRA, las diferencias no son significativas. Es más, en las madres de casos del último periodo, la proporción de madres con diabetes gestacional es mayor que en el periodo anterior. Es posible que dado el incremento que ha experimentado el control del embarazo a lo largo del tiempo, este resultado puede ser debido a una mejor detección en los últimos años.

En cuanto a las infecciones durante el embarazo entre las madres que han seguido TRA, tanto en las de casos como en las de controles (Tabla 9), sólo se observa una tendencia a disminuir en el segundo periodo de tiempo, que es estadísticamente significativa (pasa del 43,54% al 37,59%; p=0,00003 entre las madres de casos, y del 40,91% a 37,94%, p<0,005, entre las de controles).

Los análisis de los aspectos relacionados con los estilos de vida, como el hábito de fumar y el consumo de bebidas alcohólicas, muestran una menor proporción de madres fu-

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 8, 2009. ISSN: 0210-3893

TABLA 3

DISTRIBUCIÓN DE MADRES DE CASOS Y CONTROLES POR TRES ESTRATOS DE ESCOLARIDAD, CONCEPCIÓN MEDIANTE TRA O BIOLÓGICA Y DOS PERIODOS DE TIEMPO

	NIVEL DE ESCOLARIDAD MATERNO	Todo el periodo 1991-2007				En dos periodos 1991-1999				En dos periodos 2000-2007				Valor de P del test de la χ^2
		TRA SI		TRA NO		TRA SI		TRA NO		TRA SI		TRA NO		
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
CASOS	Primarios	93	13,52	4154	21,94	50	17,36	2693	24,91	43	10,75	1461	17,98	P<0,03
	Secundarios	422	61,34	11622	61,37	177	61,46	6634	61,37	245	61,25	4988	61,38	**P<0,003**
	Universitarios	173	25,15	3161	16,69	61	21,18	1483	13,72	112	28,00	1678	20,65	**P<0,0000000**
Ji-cuadrado con 2 g.l.		49,66; **P=0,0000000**				17,70; **P=0,0001**				21,11; **P=0,00003**				
TOTAL		688	100.-	18937	100.-	288	100.-	10810	100.-	400	100.-	8127	100.-	
Controles	Primarios	54	11,89	3546	19,11	31	15,50	2333	22,10	23	9,06	1213	15,16	P<0,20 (NS)
	Secundarios	286	63,00	11708	63,08	131	65,50	6716	63,61	155	61,02	4992	62,38	**P<0,0001**
	Universitarios	114	25,11	3306	17,81	38	19,00	1509	14,29	76	29,92	1797	22,46	**P<0,009**
Ji-cuadrado con 2 g.l.		25,29; **P=0,000003**				7,02; **P=0,03**				12,25; **P=0,002**				
TOTAL		454	100.-	18560	100.-	200	100.-	10558	100.-	254	100.-	8002	100.-	
Valor de P de la χ^2		P>0,70 (NS)				P>0,46 (NS)				P>0,55 (NS)				

TABLA 4

DISTRIBUCIÓN DE MADRES DE CASOS Y CONTROLES POR TRES ESTRATOS DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) MATERNO ANTES DEL EMBARAZO, CONCEPCIÓN MEDIANTE TRA O BIOLÓGICA Y DOS PERIODOS DE TIEMPO

	IMC MATERNO	Todo el periodo 1991-2007				En dos periodos 1991-1999				En dos periodos 2000-2007				Valor de P del test de la χ^2
		TRA SI		TRA NO		TRA SI		TRA NO		TRA SI		TRA NO		
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
CASOS	<25	385	69,24	9020	72,10	108	68,35	3326	72,83	277	69,60	5694	71,68	**P<0,0004**
	25-30	125	22,48	2537	20,28	41	25,95	925	20,25	84	21,11	1612	20,29	P>0,40 (NS)
	>30	46	8,27	954	7,63	9	5,70	316	6,92	37	9,30	638	8,03	P>0,05 (NS)
Ji-cuadrado con 2 g.l.		2,16; P=0,34 (NS)				3,18; P=0,20 (NS)				1,10; P=0,58 (NS)				
TOTAL		556	100.-	12511	100.-	158	100.-	4567	100.-	398	100.-	7944	100.-	
Controles	<25	255	72,03	9174	74,44	69	73,40	3234	72,28	186	71,54	5940	75,67	**P<0,007**
	25-30	67	18,93	2408	19,54	18	19,15	966	21,59	49	18,85	1442	18,37	P<0,03
	>30	32	9,04	742	6,02	7	7,45	274	6,12	25	9,62	468	5,96	P>0,08 (NS)
Ji-cuadrado con 2 g.l.		5,47; P=0,06 (NS)				0,53; P=0,77 (NS)				6,13; P=0,05 (NS)				
TOTAL		354	100.-	12324	100.-	94	100.-	4474	100.-	260	100.-	7850	100.-	
Valor de P de la χ^2		P>0,42 (NS)				P>0,43 (NS)				P>0,77 (NS)				

madoras entre todas las madres (de casos y controles) que siguieron una TRA (Tabla 10). Además, se mide una tendencia de descenso entre los dos periodos de tiempo estudiados que, aunque es pequeña, es estadísticamente muy significativa (p=0,000003) en las madres de casos, y no alcanza la significación en las de controles, posiblemente por los menores tamaños de las muestras. Por otra parte, la comparación del hábito de fumar entre madres con TRA y sin TRA, es estadísticamente muy significativa (tanto en casos como en controles) para todo el periodo, así como al comparar los casos del periodo 1991-1999 y los controles en el 2000-2007. Al igual que para las otras variables analizadas, la comparación del habito de fumar entre madres de casos y controles, todas con TRA, no difieren significativamente. En relación con el consumo de bebidas alcohólicas (Tabla 11), los resultados, aunque tienden a comportarse en forma similar al tabaco, no llegan a alcanzar el nivel de significación estadística establecido.

TABLA 5

DISTRIBUCIÓN DE MADRES DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN SI TENÍA O NO ENFERMEDADES CRÓNICAS, CONCEPCIÓN MEDIANTE TRA O BIOLÓGICA Y DOS PERIODOS DE TIEMPO

		Todo el periodo				*En dos periodos*								
		1991-2007				*1991-1999*				*2000-2007*				
	ENFERMEDADES CRÓNICAS	*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		Valor de P del test de la χ^2
		Nº	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	
CASOS	SI	168	23,70	3039	15,82	50	16,95	1426	13,14	118	28,50	1613	19,32	**P= 0,00001**
	NO	541	76,30	16165	84,18	245	83,05	9428	86,86	296	71,50	6737	80,68	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		31,35; **P= 0,0000000**				3,63; P> 0,05				20,99; **P= 0,000005**				
TOTAL		709	100.-	19204	100.-	295	100.-	10854	100.-	414	100.-	8350	100.-	
CONTROLES	SI	91	19,83	2542	13,61	29	14,50	1154	10,95	62	23,94	1388	17,05	**P= 0,01**
	NO	368	80,17	16134	86,39	171	85,50	9383	89,05	197	76,06	6751	82,95	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		14,58; **P= 0,001**				2,52; P> 0,11				8,33; **P= 0,004**				
TOTAL		459	100.-	18676	100.-	200	100.-	10537	100.-	259	100.-	8139	100.-	
		P>0,11 (NS)				P>0,46 (NS)				P>0,18 (NS)				

TABLA 6

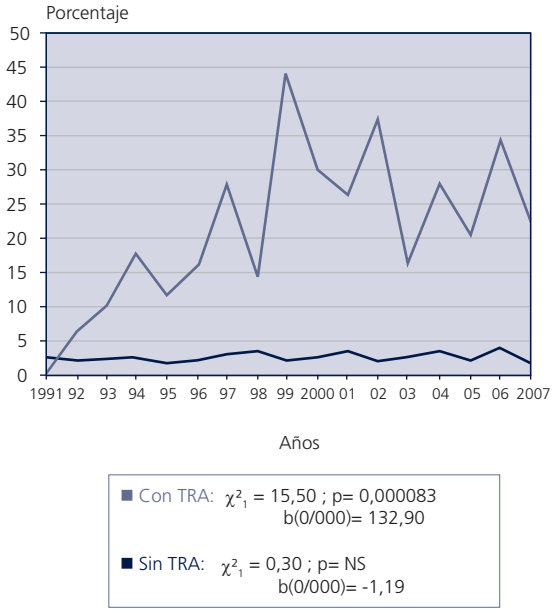
DISTRIBUCIÓN DE MADRES DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN SI TENÍA O NO DIABETES MELLITUS, CONCEPCIÓN MEDIANTE TRA O BIOLÓGICA Y DOS PERIODOS DE TIEMPO

		Todo el Periodo				*En dos periodos*								
		1991-2007				*1991-1999*				*2000-2007*				
	DIABETES MELLITUS	*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		Valor de P del test de la χ^2
		Nº	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	
CASOS	SI	4	0,56	87	0,45	0	0,00	42	0,38	4	0,96	45	0,54	P> 0,12
	NO	705	99,44	19239	99,55	292	100.-	10909	99,62	413	99,04	8330	99,46	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		0,20; P>0,56				P>0,63				0,20; P> 0,55				
TOTAL		709	100.-	19326	100.-	292	100.-	10951	100.-	417	100.-	8375	100.-	
CONTROLES	SI	2	0,43	37	0,20	1	0,50	15	0,14	1	0,38	22	0,27	P=1,00
	NO	462	99,57	18766	99,80	201	99,50	10617	99,86	261	99,62	8149	99,73	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		1,23; P> 0,28				1,68; P> 0,26				0,12; P>0,52				
TOTAL		464	100.-	18803	100.-	202	100.-	10632	100.-	262	100.-	8171	100.-	
		P=1,00 (NS)				P>0,41 (NS)				P>0,65 (NS)				

En la Tabla 12 y Gráfica 3, se analiza la frecuencia de partos múltiples. Los valores de la última columna de la derecha nos informan de que el riesgo de partos múltiples es 12,91 veces superior en las madres de casos que siguieron TRA que entre las madres de casos que no siguieron TRA, siendo la diferencia estadísticamente muy significativa (p=0,0000000). Además, entre los controles se obtienen resultados similares, lo que indica que hay una asociación entre TRA y partos múltiples. De hecho, el valor del riesgo de esta asociación, independientemente de que sean casos o controles es de OR_{M-H}=14,11 (12,04-16,90), p=0,0000000. No obstante, si analizamos la columna correspondiente a los embarazos con TRA y comparamos casos con controles, también obtenemos un riesgo muy significativo para partos múltiples, y lo mismo se observa en la columna en la que todos los embarazos fueron biológicos. Es más, el riesgo para una relación entre partos múltiples y niños con defectos congénitos, independiente de si el embarazo fue con TRA o biológico es de OR_{M-H}= 2,38 veces más que en los embarazos de niños sanos (p=0,0000000). Por tanto, esta tabla nos indica que tanto las TRA como la presencia de malformaciones fetales se asocian a embarazos múltiples. En consecuencia este tipo de embarazos múltiples es un factor de confusión para los estudios relacionando las TRA con defectos congénitos en los niños.

Por último, en la Tabla 13 se observa que las cesáreas son mucho más frecuentes entre las madres que siguieron una TRA. De hecho, cuando comparamos las madres con TRA

GRÁFICA 3
PORCENTAJE DE PARTOS MÚLTIPLES EN MADRES CON TRA Y SIN TRA QUE TUVIERON NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS A LO LARGO DEL TIEMPO (Periodo: 1.01.1991 / 31.12.2007)



entre casos y controles en los tres periodos, las diferencias no son significativas. Sin embargo, es de destacar que entre las madres que tuvieron embarazos biológicos, el porcentaje de cesáreas ha aumentado en el último periodo de tiempo que, en controles, es de casi el 25%.

Discusión

Está generalmente aceptado que las parejas que deciden utilizar TRA, aparte del propio problema de fertilidad y sus causas, muestran algunas características que las diferencian de las que tienen hijos de forma natural. Entre éstas se incluyen mayor edad de las mujeres, y mayores problemas de salud como diabetes, hipertensión, entre otros[10-12]. No obstante, en la actualidad, las pautas reproductivas que siguen las personas de distintas poblaciones muestran variaciones influidas por diferentes motivos, entre los que podemos enumerar los siguientes: la incorporación de la mujer al trabajo fuera de casa, diferencias en las posibilidades de conciliar el trabajo con la vida familiar, la decisión de posponer la maternidad por motivos individuales, entre otros. Por ello, es importante estudiar las potenciales diferencias entre las mujeres que obtienen un embarazo por TRA y las que no, en cada población. Además, alguna de esas diferencias también podría estar relacionada con la aparición de defectos congénitos y, si esto no se tiene en cuenta en los análisis sobre los potenciales efectos de las TRA, las conclusiones sobre los resultados podrían no ser adecuadas.

En la mayoría de los estudios también se considera que las mujeres que siguen TRA, tienen un mayor riesgo de partos múltiples[10-12]. Sin embargo, son pocos los trabajos realizados para confirmar específicamente las características maternas que difieren entre las madres que siguen TRA y las que tienen los embarazos por vía normal. De hecho, el que nos parece más adecuado por el sistema de diseño, es uno realizado en Suecia[13]. Aunque en ese trabajo no se analizaron las mismas variables que hemos estudiado en éste, sí incluyen algunas de las que hemos estudiado. Esos autores observaron que las madres suecas que siguieron TRA tenían más edad, más cesáreas, más partos múltiples, mayor IMC, y fumaban menos, que las madres con embarazos biológicos.

En el análisis que hemos realizado sobre los datos de España, hemos podido determinar que las mujeres que siguieron TRA, al igual que ocurría en Suecia[13], se diferencian de las que tuvieron embarazos biológicos en que tienen: edades mayores, más cesáreas, y más partos múltiples. Además, en nuestro trabajo observamos que también tienen mayor nivel cultural, más enfermedades crónicas en forma global, mayor frecuencia de diabetes gestacional, y más infecciones (de cualquier tipo) durante el embarazo.

En nuestros datos, contrariamente a lo observado por Källén y cols.[13], la frecuencia de mujeres que fumaron durante el embarazo es menor en las que siguieron TRA, no tienen más frecuencia de diabetes mellitus, ni de hipertensión crónica. Todos estos resultados se observan tanto en las madres que tuvieron el hijo con defectos congénitos como en las que lo tuvieron sano. También identificamos una mayor frecuencia de diabetes gestacional en madres que siguieron TRA, tanto entre los casos como entre los controles, pero esa diferencia desaparece cuando analizamos casos y controles, todos con TRA. Esto podría deberse a que sea más estricto el control del embarazo de las mujeres que siguen TRA, pero como la diabetes gestacional también se ha relacionado con defectos congénitos[14-15], debe ser considerada como factor de confusión para los estudios de los efectos de las TRA sobre el embrión y feto. En cuanto al IMC, no observamos una clara relación con los valores más altos. Aunque, en realidad, en los distintos estratos y grupos la proporción de mujeres con valores de IMC más altos, es mayor en madres que siguieron TRA, pero no llegan a alcanzar

TABLA 7

DISTRIBUCIÓN DE MADRES DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN SI TENÍA O NO HIPERTENSIÓN, CONCEPCIÓN MEDIANTE TRA O BIOLÓGICA Y DOS PERIODOS DE TIEMPO

	HIPERTENSION MATERNA CRONICA	*Todo el periodo 1991-2007*				*En dos periodos*								Valor de P del test de la χ^2
						1991-1999				*2000-2007*				
		TRA SI		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		
		Nº	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	
CASOS	SI	6	0,85	147	0,76	0	0,00	76	0,69	6	1,45	71	0,85	P= 0,03
	NO	701	99,15	19170	99,24	292	100.-	10868	99,31	409	98,55	8302	99,15	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		0,07; P>0,78				2,04; P> 0,26				1,63; P>0,17				
TOTAL		707	100.-	19317	100.-	292	100.-	10944	100.-	415	100.-	8373	100.-	
CONTROLES	SI	4	0,86	116	0,62	2	0,99	64	0,60	2	0,77	52	0,64	P< 1,00
	NO	459	99,14	18690	99,38	200	99,01	10567	99,40	259	99,23	8123	99,36	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		0,45; P> 0,53				0,49; P> 0,34				0,07; P> 0,67				
TOTAL		463	100.-	18806	100.-	202	100.-	10631	100.-	261	100.-	8175	100.-	
		P=1,00 (NS)				P>0,16 (NS)				P>0,71 (NS)				

TABLA 8

DISTRIBUCIÓN DE MADRES DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN SI TENÍA O NO HIPERTENSIÓN, CONCEPCIÓN MEDIANTE TRA O BIOLÓGICA Y DOS PERIODOS DE TIEMPO

	DIABETES GESTACIONAL	*Todo el periodo 1991-2007*				*En dos periodos*								Valor de P del test de la χ^2
						1991-1999				*2000-2007*				
		TRA SI		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		
		Nº	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	
CASOS	SI	59	8,40	858	4,50	18	6,12	378	3,49	41	10,05	480	5,83	P=0,03
	NO	643	91,60	18202	95,50	276	93,88	10442	96,51	367	89,95	7760	94,17	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		23,31 **P< 0,000001**				5,76; P<0,02				12,25 **P< 0,0005**				
TOTAL		702	100.-	19060	100.-	294	100.-	10820	100.-	408	100.-	8240	100.-	P>0,21
CONTROLES	SI	44	9,69	693	3,73	15	7,58	303	2,89	29	11,33	390	4,84	
	NO	410	90,31	17864	96,3	183	92,42	10192	97,11	227	88,67	7672	95,16	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		42,20 **P< 0,0000000**				14,81 **P< 0,0001**				21,85 **P< 0,000003**				
TOTAL		454	100.-	18557	100.-	198	100.-	10495	100.-	256	100.-	8062	100.-	
		P>0,44 (NS)				P>0,53 (NS)				P>0,59 (NS)				

TABLA 9

DISTRIBUCIÓN DE MADRES DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN SI TUVO O NO INFECCIONES DURANTE EL EMBARAZO, CONCEPCIÓN MEDIANTE TRA O BIOLÓGICA Y DOS PERIODOS DE TIEMPO

	INFECCIONES MATERNAS DURANTE EL EMBARAZO	*Todo el periodo 1991-2007*				*En dos periodos*								Valor de P del test de la χ^2
						1991-1999				*2000-2007*				
		TRA SI		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		
		Nº	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	
CASOS	SI	284	40,06	8253	43,22	128	43,54	4751	43,91	156	37,59	3502	42,33	**P=0,00003**
	NO	425	59,94	10842	56,78	166	56,46	6070	56,09	259	62,41	4772	57,67	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		2,79; P> 0,08				0,02; P> 0,90				3,63; P> 0,05				
TOTAL		709	100.-	19095	100.-	294	100.-	10821	100.-	415	100.-	8274	100.-	
CONTROLES	SI	177	39,25	7264	39,09	81	40,91	4097	39,04	96	37,94	3167	39,16	**P<0,005**
	NO	274	60,75	11319	60,91	117	59,09	6398	60,96	157	62,06	4921	60,84	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		0,00 P> 0,94				0,29 P> 0,58				0,15 P>0,70				
TOTAL		451	100.-	18583	100.-	198	100.-	10495	100.-	253	100.-	8088	100.-	
		P>0,77 (NS)				P>0,55 (NS)				P> 0,92 (NS)				

TABLA 10

DISTRIBUCIÓN DE MADRES DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN SI FUMARON O NO DURANTE EL EMBARAZO, CONCEPCIÓN MEDIANTE TRA O BIOLÓGICA Y DOS PERIODOS DE TIEMPO

		Todo el periodo				*En dos periodos*								
		1991-2007				*1991-1999*				*2000-2007*				Valor de P del test de la χ^2
	TABACO	*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		
		Nº	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	
CASOS	SI	163	23,02	5541	28,59	70	23,89	3386	30,80	93	22,41	2155	25,70	**P= 0,000003**
	NO	545	76,98	13837	71,41	223	76,11	7607	69,20	322	77,59	6230	74,30	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		10,43; **P< 0,001**				6,42; **P< 0,01**				2,25; P> 0,12				
TOTAL		708	100.-	19378	100.-	293	100.-	10993	100.-	415	100.-	8385	100.-	
CONTROLES	SI	100	21,65	5427	28,78	56	28,00	3272	30,63	44	16,79	2155	26,36	P>0,37 (NS)
	NO	362	78,35	13432	71,22	144	72,00	7411	69,37	218	83,21	6021	73,64	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		11,23; **P= 0,0008**				0,64; P> 0,41				12,05; **P< 0,0005**				
TOTAL		462	100.-	18859	100.-	200	100.-	10683	100.-	262	100.-	8176	100.-	
		P>0,57 (NS)				P>0,30 (NS)				P>0,07 (NS)				

TABLA 11

DISTRIBUCIÓN DE MADRES DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN SI INGIRIERON BEBIDAS ALCOHÓLICAS O NO, DURANTE EL EMBARAZO, CONCEPCIÓN MEDIANTE TRA O BIOLÓGICA Y DOS PERIODOS DE TIEMPO

		Todo el periodo				*En dos periodos*								
		1991-2007				*1991-1999*				*2000-2007*				Valor de P del test de la χ^2
	ALCOHOL	*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		
		Nº	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	
CASOS	SI	70	9,90	2135	11,06	37	12,63	1381	12,60	33	7,97	754	9,03	P<0,04
	NO	637	90,10	17176	88,94	256	87,37	9582	87,40	381	92,03	7594	90,97	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		0,91; P< 0,33 (NS)				0,00; P< 0,98 (NS)				0,54; P< 0,46 (NS)				
TOTAL		707	100.-	19311	100.-	293	100.-	10963	100.-	414	100.-	8348	100.-	
CONTROLES	SI	42	9,07	1893	10,06	26	12,94	1182	11,09	16	6,11	711	8,71	P>0,93 (NS)
	NO	421	90,93	16925	89,94	175	87,06	9474	88,91	246	93,89	7451	91,29	
Ji-cuadrado con 1 g.l.		0,49; P< 0,48 (NS)				0,68; P< 0,41 (NS)				2,18; P< 0,14 (NS)				
TOTAL		463	100.-	18818	100.-	201	100.-	10656	100.-	262	100.-	8162	100.-	
		P>0,63 (NS)				P>0,91 (NS)				P>0,36 (NS)				

TABLA 12

DISTRIBUCIÓN DE MADRES DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN SI TUVIERON O NO, PARTOS MÚLTIPLES, CONCEPCIÓN MEDIANTE TRA O BIOLÓGICA Y DOS PERIODOS DE TIEMPO

	PARTOS MÚLTIPLES	*Todo el periodo 1991-2007*		*Valor del OR (IC 95%) y valor de P*
		TRA SI	*TRA NO*	
CASOS	SI	164	450	12,91 (10,54-15,82)
	NO	534	18921	**P= 0,0000000**
CONTROLES	SI	66	172	18,18 (13,30-24,81)
	NO	394	18668	**P<0,0000000**
Valor del OR (IC 95%) y valor de P		1,83 (1,32-2,54) **P= 0,0001**	2,58 (2,15-3,09) **P=0,000000**	OR_{M-H} = 14,11 (12,04-16,90) **P=0,000000**
		OR_{M-H} = 2,38 (2,04-2,79) **P=0,0000000**		

TABLA 13

DISTRIBUCIÓN DE MADRES DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN TUVIERON O NO, UN PARTO POR CESÁREA, CONCEPCIÓN MEDIANTE TRA O BIOLÓGICA Y DOS PERIODOS DE TIEMPO

		1991-2007				*1991-1999*				*2000-2007*			
	CESAREAS	*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*		*TRA SI*		*TRA NO*	
		Nº	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*
CASOS	SI	346	48,46	5290	27,67	131	44,26	2759	25,52	215	51,44	2531	30,48
	NO	368	51,54	13828	72,33	165	55,74	8054	74,48	203	48,56	5774	69,52
Ji-cuadrado con 1 g.l.		146,23; **P=0,0000000**				52,58; **P=0,0000000**				81,05; **P=0,0000000**			
TOTAL		714	100.-	19118	100.-	296	100.-	10813	100.-	418	100.-	8305	100.-
CONTROLES	SI	215	46,44	4190	22,50	83	41,50	2186	20,74	132	50,19	2004	24,81
	NO	248	53,56	14430	77,50	117	58,50	8355	79,26	131	49,81	6075	75,19
Ji-cuadrado con 1 g.l.		145,75; **P=0,0000000**				50,78; **P=0,0000000**				86,16; **P=0,0000000**			
TOTAL		463	100.-	18620	100.-	200	100.-	10541	100.-	263	100.-	8079	100.-
		0,46; P=0,50				0,37; P=0,54				0,10; P=0,75			

el nivel de significación estadística establecido. Sin embargo, sí observamos una estadísticamente significativa mayor frecuencia de mujeres con IMC<25 entre las que siguieron TRA, tanto en las madres de casos como en las de controles.

Por otra parte, aunque no se muestran los datos, hemos podido constatar que en el último periodo de tiempo estudiado (2000-2007), no se observan diferencias entre las mujeres que siguieron TRA y las que no siguieron estas técnicas, en cuanto a la frecuencia de mujeres que trabajan fuera de casa, tanto en las madres de casos como en las de controles. Este hallazgo difiere de los datos de Suecia, posiblemente en relación con las diferencias en las estructuras sociales de ambos países.

Por último, hay un resultado de nuestro estudio que queremos comentar porque resulta preocupante. Se trata de que un 8% de las madres que siguieron TRA y un 9% las que tuvieron un embarazo natural (que no difieren significativamente), ingirieron bebidas alcohólicas. Por tanto, es necesario insistir, y difundir entre las madres, pero también entre los profesionales sanitarios, que no existen dosis mínimas de alcohol que puedan considerarse seguras. Es más, hay trabajos, incluso en nuestra población[16], que muestran efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal, con dosis muy bajas. Es pues necesario tener muy claro que la única dosis de alcohol segura es CERO, y es esta dosis la que se debe seguir desde que se planea un embarazo hasta que finaliza el periodo de lactancia.

Tanto los resultados de otros estudios, como los nuestros indican que la mayoría de las variables estudiadas pueden ser factores de confusión para los estudios enfocados a determinar potenciales efectos adversos del las TRA sobre el desarrollo embrionario y fetal. Esto hace necesario que esos estudios se aborden con técnicas de análisis múltiples que permitan el control de todas ellas al mismo tiempo.

Por último, resaltar que algunas características maternas pueden ser reflejo de ciertos aspectos socio-culturales de los distintos países y grupos de población. Por ello, es fundamental conocer su comportamiento en nuestra población, para poder interpretar nuestros estudios a la luz de nuestras propias características culturales, sociales y sanitarias. Por ello, nos parece importante mostrar estos datos, ya que pueden ser de gran utilidad para entender algunos resultados, y también para otros investigadores.

Referencias

1. Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. Hum Reprod. 2001; 16: 504-509.
2. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. N Engl J Med. 2000; 346:725-730.
3. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. N Engl J Med. 2002;346:731-737.
4. Maher ER, Afnan M, Barratt CL. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: epigenetics, imprinting, ART and icebergs? Hum Reprod. 2003; 18: 2508-2511.
5. Green NS. Risks of birth defects and other adverse outcomes associated with assisted reproductive technology. Pediatrics. 2004; 114: 256-259.
6. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review. Hum Reprod. 2005; 20:328-338.
7. Maher ER. Imprinting and assisted reproductive technology. Hum Mol Genet. 2005; 14: Spec No 1:R133-138.
8. Pinborg A, Loft A, Nyboe Andersen A. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertili-

zation or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83: 1071-1078.

9. Mitchell AA. Infertility treatment-more risks and challenges (Editorial). N Engl J Med 2002; 346: 769-770.
10. Allen C, Bowdin S, Harrison RF, Sutcliffe AG, Brueton L, Kirby G, Kirkman-Brown J, Barrett C, Reardon W, Maher E. Pregnancy and perinatal outcomes after assisted reproduction: a comparative study. Ir J Med Sci. 2008; 177: 233-241.
11. Buckett WM, Chian RC, Holzer H, Dean N, Usher R, Tan SL. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. Obstet Gynecol. 2007; 110: 885-891.
12. Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. Obstet Gynecol. 2006; 107: 183-200. Review.
13. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P. In vitro fertilization in Sweden: maternal characteristics. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005; 84:1185-1191.
14. Martínez-Frías ML, Frías JP, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. Diabet Med. 2005; 22: 775-781.
15. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. Am J Med Genet. 1998; 78: 140-145.
16. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2004; 70: 194-200.

IV.
TERATOLOGÍA CLÍNICA

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS Y EMBARAZO: RESUMEN DE LA LITERATURA Y EXPERIENCIA EN EL ECEMC

C. Mejías Pavón[1,2], E. Rodríguez-Pinilla[1,2], P. Fernández Martín[1], A. Ortega Mateo[1,2], M. Monserrat Real Ferrero[1], M. Regla García Benítez[1], Grupo Periférico del ECEMC[3], M. L. Martínez-Frías[1,2,4]

[1]*Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Sección de Teratología Clínica. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

[2]*CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.*

[3]*Los integrantes del mismo figuran en la Sección IX de este Boletín*

[4]*Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.*

Summary

Title: Antipsychotics and pregnancy: a review of the literature and experience in the ECEMC

The antipsychotic drugs are medications about which a considerable number of telephone calls are received in our teratology information services (SITTE and SITE). We present a review of the literature about the use of this group of drugs during pregnancy. On the other hand, in order to assess the experience in the CIAC, we have studied the intake of antipsychotics in the ECEMC and the queries made on these medications to both teratology information services. Our results show that the intake of antipsychotics during pregnancy is low. However, the number of queries about this type of drugs is increasing, both in the SITTE and in the SITE, probably because of the concern they generate due to the lack of clear information about their use during pregnancy.

Introducción

En el año 1952, los franceses Henri Laborit y Jean Delay, por separado, fueron los primeros en utilizar la clorpromazina en el tratamiento de la esquizofrenia[1]. De esta forma nació un nuevo grupo de psicofármacos, con diversa composición química, utilizado para el tratamiento de pacientes con enfermedades psiquiátricas graves caracterizadas por agitación y trastornos del raciocinio, siendo la más representativa de todas ellas la esquizofrenia. Este grupo de fármacos ha recibido diferentes denominaciones, tales como *antiesquizofrénicos* (término que cayó en desuso ya que se empleaban para el tratamiento de otro tipo de reacciones psicóticas diferentes de la esquizofrenia), *tranquilizantes mayores* (que también dejó de emplearse por llevar a confusión con los ansiolíticos o tranquilizantes menores como las benzodiacepinas), *fenotiacínicos* (término que sólo debería emplearse para un subgrupo de fármacos derivados de la fenotiacina) y los términos más conocidos *"neurolépticos"* y *"antipsicóticos"*. En Europa se utiliza más el término neuroléptico, mientras que en EE.UU. se emplea más el término antipsicótico. Además de la influencia americana en la terminología, el término neuroléptico se está abandonando porque tiene ciertas connotaciones relacionadas con los efectos adversos de algunos de estos fármacos (efectos extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno)[1,2]. Por ello, nos referiremos a ellos como fármacos antipsicóticos.

En este trabajo se realiza un resumen de lo descrito en la literatura sobre la utilización de fármacos **antipsicóticos** durante la gestación, así como se da una visión del consumo de este grupo farmacológico en nuestro medio. Para ello, se analizan los datos de consumo en el registro del ECEMC, así como los datos de las llamadas sobre este tipo de fármacos tanto en el Servicio de Información sobre Teratogenos Español (SITTE) como en el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE), para conocer la preocupación que este tipo de medicación causa tanto en el médico como en la paciente embarazada en tratamiento.

Utilización durante la gestación: Revisión de la literatura

La clasificación más utilizada actualmente y que se va a seguir en este trabajo es aquella que diferencia dos grandes grupos de fármacos antipsicóticos: los *antipsicóticos típicos* y los *antipsicóticos atípicos*. En la Tabla 1 se muestra la clasificación de fármacos antipsicóticos según sean típicos o atípicos. El descubrimiento de la clozapina, un fármaco con una eficacia muy alta (incluso en el tratamiento de esquizofrenias resistentes a los antipsicóticos típicos) y con una frecuencia de efectos adversos extrapiramidales "atípicamen-

TABLA 1

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS (FUENTE: CATÁLOGO DE MEDICAMENTOS, 2008)

ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS	
Fenotiazinas	Clorpromazina Flufenazina Levomepromazina Perfenazina Pipotiazina Tioproperazina Tioridazina Trifluoperazina
Butirofenonas	Haloperidol
Tioxantenos	Zuclopentixol
Ortopramidas	Sulpirida Tiaprida
Otros	Loxapina Pimozida
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS	
Clozapina Olanzapina Quetiapina Risperidona Ziprasidona Aripiprazol Amisulprida Sertindol	

te baja" fue el punto de partida para realizar dicha diferenciación entre antipsicóticos típicos y atípicos. Desde ese momento se han sintetizado diferentes fármacos con estas propiedades, es decir, con una eficacia clínica igual o superior a la de los antipsicóticos típicos pero con una frecuencia menor de trastornos extrapiramidales que éstos[2,3].

1. ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

1.1. Fenotiazinas y Tioxantenos:

Las **fenotiazinas** actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos en los ganglios basales, el hipotálamo y el sistema límbico. Pueden utilizarse tanto en el tratamiento de brotes psicóticos como en la psicosis crónica. También poseen ciertas propiedades antialérgicas y antieméticas por sus acciones antihistamínicas. Su efecto sobre el metabolismo de la dopamina es el que causa los efectos adversos extrapiramidales.

Con respecto a su empleo durante la gestación, hay que tener presente dos aspectos farmacocinéticos muy importantes: a) que son fármacos que atraviesan placenta y b) que su eliminación por parte del feto y del neonato es mucho más lenta que en el adulto. Los trabajos sobre la utilización de fenotiazinas durante el primer trimestre del embarazo son los más numerosos dentro del grupo de fármacos antipsicóticos, probablemente porque son el grupo más antiguo y porque debido a sus propiedades antihistamínicas, ha sido utilizado para el tratamiento de la hiperémesis gravídica[4-9]. En la mayoría de los trabajos en los que se ha estudiado la utilización de fenotiazinas durante el primer trimestre de la gestación (fundamentalmente como antieméticos), no se ha observado un significativo incremento del riesgo para malformaciones congénitas, si bien hay que tener en cuenta que las dosis empleadas como antiemético son inferiores a las que se utilizan para el tratamiento de las psicosis. No obstante, en alguno de estos trabajos se observó un incremento del riesgo para malformaciones congénitas en general[6], así como para malformaciones cardiovasculares[7]; aunque en estos dos trabajos no se controlaron potenciales factores de confusión como el consumo de alcohol y tabaco, entre otros, por lo que sus resultados no son concluyentes.

Con relación a los efectos adversos derivados del empleo de fenotiazinas durante el último trimestre de la gestación, los más frecuentemente descritos han sido los trastornos extrapiramidales[10-12], así como un cuadro compatible con un síndrome de abstinencia[8], que podrían estar relacionados con las dosis empleadas. Otros efectos adversos observados, aunque con una frecuencia menor, han sido íleo paralítico[13], enterocolitis necrotizante[14], fiebre y episodios de cianosis[15] y bloqueo cardíaco transitorio[16].

Por otra parte, la información disponible respecto a los **tioxantenos** (flupentixol, clopentixol, zuclopentixol) es aún más escasa que la de las fenotiazinas y basada fundamentalmente en casos aislados[17], por lo que son necesarios más estudios en los que se evalúe su seguridad de uso durante la gestación.

1.2. Butirofenonas

Las **butirofenonas** bloquean los receptores dopaminérgicos, por lo que se emplean (al igual que las fenotiazinas) para el tratamiento de la esquizofrenia, de otras psicosis y también como antieméticos.

Con relación a su empleo durante la gestación, al igual que el grupo anterior, parte de los trabajos hacen referencia a su utilización para el tratamiento de la hiperémesis gravídica. En los años sesenta y setenta del pasado siglo se publicaron dos casos en los que se relacionó el empleo de haloperidol durante el embarazo con defectos de extremidades en los recién nacidos, si bien en ambos casos el tratamiento se produjo en politerapia[18,19]. En dos trabajos pu-

blicados posteriormente, no se observó un incremento del riesgo para malformaciones congénitas en mujeres expuestas a haloperidol[20,21], si bien en uno de ellos los autores comentan que dos de los niños que presentaban defectos congénitos eran defectos por reducción de extremidades. Sin embargo, se observó un riesgo mayor para prematuridad, bajo peso al nacimiento y una mayor frecuencia de interrupciones voluntarias de la gestación entre el grupo de expuestos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Además, se produjeron efectos adversos neonatales en un 5% de los niños con exposición a haloperidol, aunque la mayoría de ellos estaban expuestos a benzodiacepinas[21]. Se han publicado también dos casos de discinesia tardía[22,23] y otro con síntomas compatibles con un síndrome de abstinencia (hipotermia, hipotonía)[24], tras exposiciones prenatales.

Respecto al resto de fármacos antipsicóticos típicos señalados en la Tabla 1 (las **ortopramidas**, la **loxapina** y la **pimozida**) se ha publicado un número muy escaso de trabajos, la mayoría de ellos se limitan a la descripción de casos aislados[25].

2. ANTIPSICOTÍCOS ATÍPICOS

Los fármacos pertenecientes a este grupo tienen una afinidad mayor por los receptores de la serotonina y menor por los receptores dopaminérgicos que los antipsicóticos típicos. Esto les confiere el beneficio de producir menos efectos extrapiramidales, si bien su uso se ha relacionado con otros efectos adversos tales como hiperglucemia o intolerancia a la glucosa (con la utilización de clozapina u olanzapina) e incremento de peso (tras el uso de estos dos fármacos y de quetiapina y risperidona). Estos efectos adversos se deben tener en cuenta para el tratamiento en mujeres embarazadas, ya que son factores de riesgo durante una gestación. Además, la mayoría de los antipsicóticos atípicos (a excepción de la amisulprida y de la risperidona) no producen prácticamente aumento de la prolactina, por lo que durante el tratamiento pueden producirse embarazos no planeados si no se utilizan los métodos anticonceptivos adecuados.

La **olanzapina** y la **clozapina** son los antipsicóticos atípicos sobre los que se ha estudiado un mayor número de casos con relación a exposiciones durante la gestación (en torno a 400 y 200 casos respectivamente, según un trabajo de revisión reciente)[25]. No obstante, se han descrito casos de niños con diversas malformaciones congénitas (y concretamente 4 de ellos con defectos del cierre del tubo neural –DTN) expuestos a **olanzapina** [26-28]. Dado que se ha observado que las mujeres con esquizofrenia en tratamiento con antipsicóticos atípicos presentan una mayor frecuencia de obesidad y un menor consumo de ácido fólico que las mujeres de la población general, la observación de DTN en su descendencia podría ser debido a estas características maternas y no al tratamiento[29]. Por otra parte, respecto a otros efectos adversos derivados del empleo de olanzapina, hay que tener en cuenta que dentro de los antipsicóticos atípicos, es el que parece atravesar la placenta en mayor grado[30] y, por tanto, es el fármaco que teóricamente podría conllevar mayor riesgo de efectos adversos perinatales (tales como bajo peso al nacimiento, ingreso en cuidados intensivos pediátricos).

En cuanto a la exposición prenatal a **clozapina**, también se han descrito varios casos de niños con malformaciones expuestos intraútero a este fármaco, aunque es muy difícil establecer si se deben o no al tratamiento materno. Respecto a los efectos adversos en recién nacidos de mujeres expuestas a clozapina en la última parte de la gestación, se han descrito casos con síndrome de niño hipotónico (*Floppy infant syndrome*), retinopatía, convulsiones y encefalopatía neonatal hipoxémica grave. Sin embargo, dado que el tratamiento se realizó en politerapia, esos efectos adversos no se pueden atribuir exclusivamente a la clozapina[25, 31]. Un dato importante que se ha sugerido[32] es que, al igual que en los adultos, la clozapina podría inducir agranulocitosis fetal. Por tanto, teniendo en cuenta además que los niveles plasmáticos de clozapina del feto son superiores a los de la madre[33], es recomendable realizar, durante los seis primeros meses de vida, un estrecho seguimiento hematológico del niño que haya estado expuesto a clozapina durante la gestación.

La **quetiapina** es el antipsicótico atípico que atraviesa en menor grado la placenta[30]. Se han publicado diversos trabajos sobre exposiciones a quetiapina durante la gestación, en los que se no se ha observado un incremento del riesgo para malformaciones congénitas ni un patrón malformativo común entre los niños nacidos con defectos congénitos[17,27,34]. No obstante, el número de casos analizados en estos trabajos es muy pequeño para poder avalar la seguridad de su empleo durante el embarazo.

Con relación a la **risperidona**, además de los estudios sobre antipsicóticos atípicos mencionados anteriormente[17,27,34], se ha publicado un trabajo con datos obtenidos, tras su comercialización, por un sistema de farmacovigilancia (*Benefit Risk Management Worldwide Safety database*)[35]. Aunque un número importante de seguimientos se perdieron, a la vista de los resultados, los autores del trabajo comentan que la risperidona no incrementa el riesgo para abortos espontáneos ni malformaciones congénitas. No obstante, se observaron casos de trastornos extrapiramidales autorresolutivos en los hijos de madres que consumieron risperidona en el último trimestre de la gestación.

Por último, sólo se han publicado tres casos de exposiciones a **aripiprazol**[25] durante la gestación y no existen datos sobre exposiciones a **amisulpride, ziprasidona** y **sertindol**.

No obstante, recientemente se ha publicado un trabajo en el que se compara el peso de recién nacidos expuestos y no expuestos a ambos tipos de antipsicóticos, cuyos resultados muestran que los hijos de madres tratadas con antipsicóticos atípicos tenían una media de peso mayor que los hijos de madres que tomaron antipsicóticos típicos[36].

Experiencia en el ECEMC

Para estudiar el consumo de antipsicóticos durante la gestación en nuestro medio, se ha analizado el grupo N05A de la clasificación ATC (Anatómico-Terapéutico-Químico)[3]. Dentro de este subgrupo, hemos eliminado los expuestos a litio (N05AN), considerando sólo el resto de los fármacos antipsicóticos, que a su vez hemos separado en dos grupos según fueran antipsicóticos típicos o antipsicóticos atípicos (Tabla 1).

Durante el período comprendido entre Enero de 1980 y Diciembre de 2007, en el ECEMC se ha controlado un total de 2.370.325 nacimientos, de los cuales 36.273 fueron recién nacidos con defectos congénitos y 34.837 fueron seleccionados como controles. Para el análisis se han excluido 664 casos (1,83% del total) y 278 controles (0,80% del total) porque no tenían especificados los datos sobre exposiciones a medicamentos. Por tanto, el total de casos y controles analizados fue de 35.609 y de 34.559 respectivamente.

En la Tabla 2 se especifica el consumo de antipsicóticos típicos y atípicos tanto en los casos como en los controles. Como se puede apreciar, el consumo de antipsicóticos típicos y atípicos es muy bajo tanto entre la población de casos del ECEMC como en la de controles, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en el consumo global entre la población de casos y la de controles de los dos grupos de antipsicóticos estudiados (Tabla 2).

Dentro del grupo de antipsicóticos típicos, hemos realizado a su vez una distribución del consumo por años (en los atípicos no se ha podido realizar por la muestra tan pequeña), valorando si existen diferencias de consumo entre los diferentes años mediante un Test de Homogeneidad (chi-cuadrado con K-1 grados de libertad), así como si existe alguna tendencia de incremento o descenso en el consumo a lo largo del tiempo mediante un Test de Tendencia Lineal (chi-cuadrado con 1 grado de libertad)[37]. Como se puede observar en la Gráfica 1, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el consumo en los 28 años analizados ni en los casos ($\chi^2_{(27)}$= 26,11; p=0,51) ni en los controles ($\chi^2_{(27)}$= 17,07; p=0,93). Tampoco hay una tendencia de incremento o de descenso de consumo en ninguna de los dos poblaciones ($\chi^2_{(1)}$= 0,51; p=0,48 en los casos, $\chi^2_{(1)}$= 0,66; p=0,42 en los controles).

La segunda parte del análisis, se realizó con los datos de las consultas recibidas en los servicios de información sobre teratógenos por fármacos antipsicóticos. En la Tabla 3 se especifica el número de usuarios que han consultado a ambos servicios durante el período estudiado (1991-2008), las consultas referidas a fármacos y cuántas personas consultaron por antipsicóticos típicos y atípicos. Como se observa, los porcentajes de consultas sobre ambos grupos de antipsicóticos son superiores en el SITTE. Además, al comparar los porcentajes de consultas sobre antipsicóticos típicos y atípicos, se observa que en el SITE son muy similares (0,83%

TABLA 2

CONSUMO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS Y ATÍPICOS EN LA POBLACIÓN DEL ECEMC (PERÍODO 1980-2007)

	CASOS (N= 35.609)	*CONTROLES (N=34.559)*	*P*
Antipsicóticos típicos	42 (0,12%)	32 (0,09%)	0,30
Antipsicóticos atípicos	6 (0,02%)	3 (0,01%)	0,51

GRÁFICA 1

DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DEL CONSUMO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS EN EL ECEMC PERÍODO: 1980-2007

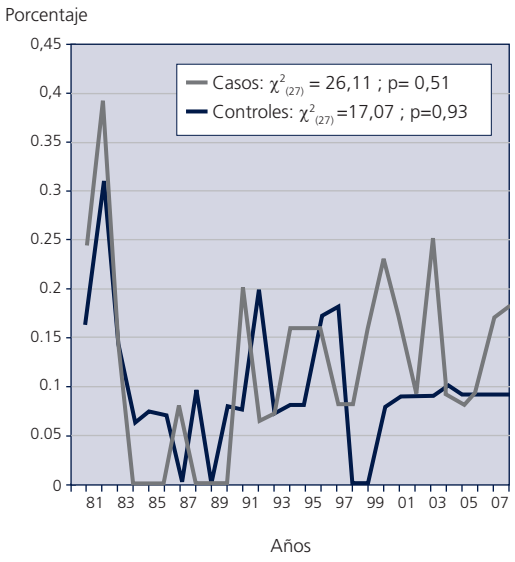


TABLA 3

CONSULTAS REALIZADAS A LOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN SOBRE TERATÓGENOS (SITE Y SITTE) POR ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS Y ATÍPICOS (PERÍODO 1991-2008)

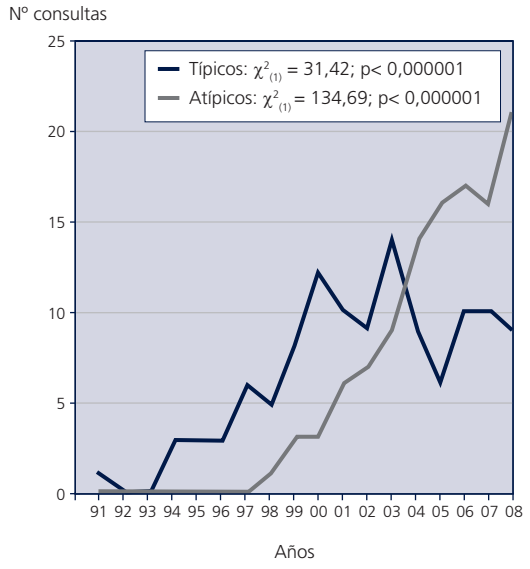
	Nº USUARIOS	*CONSULTAS POR FÁRMACOS*	*CONSULTAS POR ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS*	*CONSULTAS POR ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS*	*P*
SITE	41.670	14.176	118 (0,83%)	113 (0,80%)	0,74
SITTE	16.055	12.217	294 (2,41%)	194 (1,59%)	0,0000078

GRÁFICA 2

SITE (SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA)

DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE LAS CONSULTAS POR ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS Y ATÍPICOS

PERÍODO: 1991-2008



por típicos y 0,80% por atípicos), mientras que en el SITTE, el porcentaje de consultas sobre antipsicóticos típicos (2,41%) es superior al de las consultas por antipsicóticos atípicos (1,59%), siendo esta diferencia (según se observa en la tabla mencionada) estadísticamente significativa.

Por otra parte, para detectar si el número de consultas por estos fármacos ha variado o no a lo largo del período de tiempo estudiado, en las Gráficas 2 y 3, se muestra la distribución por años de las consultas por antipsicóticos típicos y atípicos en el SITE y en el SITTE respectivamente. Tal como se aprecia en ambas gráficas, existe una tendencia estadísticamente significativa de incremento en el número de llamadas tanto para los antipsicóticos típicos como para los atípicos en ambos servicios. No obstante, también se observa que el incremento en el número de llamadas por antipsicóticos atípicos es más acusado en el SITE y de los típicos en el SITTE.

Al comparar los resultados de ambos análisis podemos observar las siguientes diferencias:

1. El consumo de ambos grupos de antipsicóticos es muy bajo en la muestra de los casos y de los controles del ECEMC. Sin embargo, el número de consultas recibidas en el SITTE y SITE por este tipo de fármacos, representa entre el 1 y el 2,5% de las consultas por medicamentos, lo que demuestra que aunque su consumo no es muy alto, son un grupo de fármacos que preocupan tanto a los profesionales médicos como a la población general. De hecho, junto con las benzodiacepinas, los antipsicóticos forman parte de los fármacos psicolépticos que, como venimos observando a lo largo de los años[38], constituyen siempre uno de los grupos terapéuticos más consultados en ambos servicios de información sobre teratógenos.
2. La distribución del consumo en el ECEMC a lo largo de los años no muestra diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, el número de consultas por fármacos antipsicóticos está incrementando de forma significativa en ambos servicios de información sobre teratógenos, lo que demuestra que son un motivo de preocupación, debido fundamentalmente a la falta de información existente sobre la seguridad de su empleo durante la gestación.

Comentarios

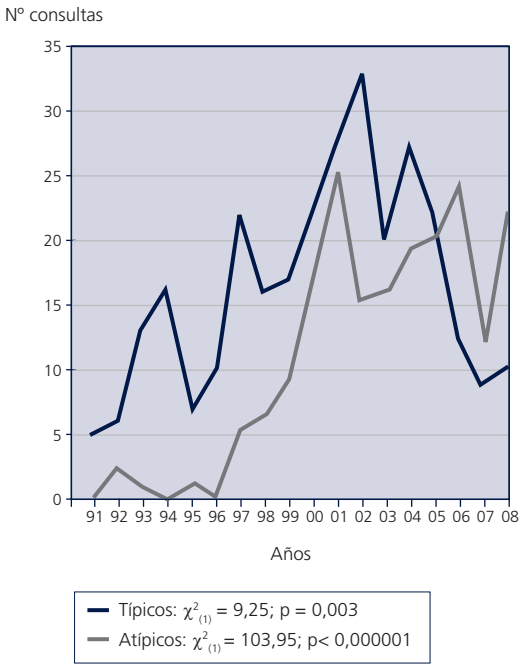
Al igual que para otros fármacos utilizados en psiquiatría, existen diversos trabajos que han tratado de elaborar directrices para el manejo clínico de las pacientes con problemas psiquiátricos durante la gestación[39,40]. En la mayoría de ellos, quedan manifiestos dos aspectos importantes: por un lado que son pacientes que van a requerir necesariamente tratamiento para el control de su sintomatología y por otro lado, que existen muy pocos datos publicados sobre la

GRÁFICA 3

SITTE (SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATÓGENOS ESPAÑOL)

DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE LAS CONSULTAS POR ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS Y ATÍPICOS

PERÍODO: 1991-2008



utilización durante la gestación de los fármacos empleados habitualmente en el tratamiento de este tipo de patologías. Además, en la mayoría de estos escasos trabajos publicados, no se incluyen datos suficientes para poder extrapolar conclusiones sobre la seguridad de su empleo durante el embarazo tales como si las pacientes estaban o no en tratamiento cuando se produjo la gestación, el momento del embarazo en el que tuvieron lugar las exposiciones a los fármacos antipsicóticos, así como la variabilidad individual en la respuesta a los diferentes tratamientos. Por tanto, es muy complicado establecer guías específicas de tratamiento. No obstante, sí es importante reseñar una serie de pautas generales a tener en cuenta:

- En primer lugar e independientemente de los fármacos utilizados, los embarazos en pacientes con trastornos psiquiátricos deben ser considerados como gestaciones de alto riesgo, ya que estas mujeres pueden tener hábitos de conducta poco saludables (malnutrición, mayor frecuencia de hábitos tóxicos, mayor riesgo de infecciones) y además se han descrito un mayor número de complicaciones en los embarazos de estas pacientes[41].
- El manejo de la gestación de estas pacientes debe ser una tarea multidisciplinar en la que deben colaborar y estar en contacto permanente tres eslabones fundamentales: los profesionales sanitarios encargados de la enfermedad mental de la mujer (psiquiatra, psicólogos, terapeutas), los profesionales encargados del seguimiento del embarazo (ginecólogos, matronas) y por último, y no menos importante, los familiares de la paciente (pareja, padres, etc). Estos últimos son fundamentales tanto en la toma de decisiones como en la colaboración en diferentes aspectos de la vida de la paciente (cumplimiento del tratamiento, hábitos saludables para el cuidado del embarazo, cumplimiento de los controles de la gestación, etc).
- Desde el punto de vista ginecológico, el seguimiento debe ser muy cuidadoso, ofreciendo a la paciente la posibilidad de realizar todas las pruebas encaminadas al despistaje de anomalías del desarrollo (screening bioquímico, ecografías de alta resolución, seguimiento ecográfico seriado, etc). Asimismo, se debería realizar un estrecho seguimiento médico de la gestación que debería incluir (sobre todo en el caso de que los antipsicóticos utilizados sean atípicos) un estricto control endocrinológico con determinaciones de la glucosa y de la Hb1Ac, del colesterol y de los triglicéridos, así como un control de la ganancia de peso materna.
- Es muy importante que, en el momento del parto, los neonatólogos conozcan la medicación que toma la madre y si la utilizó hasta el momento del parto o cuándo la dejó, así como los posibles efectos adversos que pueden producirse en el recién nacido, para poner en marcha un adecuado control y en su caso, las medidas terapéuticas oportunas.
- El pediatra de atención primaria encargado del control del niño en los primeros años de vida debería conocer la medicación que tomó la madre durante la gestación, realizando un cuidadoso seguimiento neurológico del niño. Asimismo, en el caso de que la paciente haya estado expuesta a **clozapina**, se podría valorar la realización de un control hematológico del recién nacido para descartar agranulocitosis.
- En cuanto a cuál o cuáles son los fármacos más adecuados para el control de los síntomas psicóticos durante la gestación, el aspecto más importante a reseñar es que ***no existe una norma fija para el manejo de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo***. Lo que sí parece claro es que ante una mujer que se ha quedado embarazada siguiendo un tratamiento con antipsicóticos, lo más razonable es continuar con

el tratamiento si controla los síntomas de la paciente. El embarazo no es el mejor momento para realizar cambios en el tratamiento por el posible empeoramiento del estado de la paciente.

Referencias

1. Diario Médico: El laboratorio del lenguaje (3 de Marzo de 2009). Disponible en : medicablogs.diariomedico.com/laboratorio/2009/03/03/**antipsicotico**-y-**neuroleptico**/
2. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Décima edición. Editorial McGraw Hill, 2002.
3. Catálogo de Medicamentos 2008. Colección Consejo Plus. Editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceúticos.
4. Farkas VG, Farkas G Jr. Teratogenic action of hyperemesis in pregnancy and of medication used to treat it. Zentralbl Gynakol.1971; 10: 325-330. NOMBRADO EN REPROTOX.
5. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton-Publishing Sciences Group, 1977, pp 323, 437.
6. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. Teratology 1977; 15: 57-64.
7. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. Am J Obstet Gynecol. 1977; 128: 486-488.
8. McElhatton PR. The use of phenothiazines during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol. 1992; 6 (6): 475-490.
9. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry. 1996; 153(5): 592-606.
10. Tamer A, McKey R, Arias D, Worley L, Fogel BJ. Phenotiazine-induced extrapyramidal dysfunction in the neonate. J Pediatr. 1969; 75 (3): 479-480.
11. Levy W, Wisniewski K. Chlorpromazine causing extrapyramidal dysfunction in newborn infant of psychotic mother. N Y State J Med. 1974; 74(4): 684-685.
12. O´Connor M, Johnson GH, James DI. Intrauterine effect of phenothiazines. Med J Aust. 1981; 1(8): 416-417.
13. Falterman CG, Richardson CJ. Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. J Pediatr. 1980;97(2):308-310.
14. Meut C, Bavoux F, Cynober E, Lebrun F. Necrotizing enterocolitis in a newborn: maternal psychotropic drugs suspected. Can J Psychiatry. 1994 Mar;39(2):127.
15. Ben-Amitai D, Merlob P. Neonatal fever and cyanotic spells from maternal chlorpromazine. DICP.1991 Sep;25(9):1009-1010.
16. Ergenekon E, Atalay Y, Tunaoglu S, Koc E. Transient heart block in a newborn due to maternal antipsychotic treatment during pregnancy. Eur J Pediatr. 2000 Jan-Feb;159(1-2):137-138.
17. Reis M, Källen B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. J Clin Psychopharmacol. 2008; 28: 279-288.
18. Dieulangard P, Voignet J, Vidal JC. Sur un cas d'ectrophocomélie peut-être d'origine medicamenteuse. Bull Féd Sec Gynécol Obstét. Lang Fr. 1966; 18:85-87.
19. Kopelman AE, McCullan FW, Heggeness L. Limb malformation following maternal use of haloperidol. JAMA. 1975; 231:62-64.
20. Van Waes A, Van de Velde E. Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidum. J Clin Pharmacol. 1969; 9: 224-237.
21. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, Clementi M, Ornoy A. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. J Clin Psychiatry. 2005 Mar; 66(3):317-322.
22. Sexon WR, Barak Y. Withdrawal emergent syndrome in an infant associated with maternal haloperidol therapy. J Perinatol. 1989 Jun; 9(2):170-172.
23. Collins KO, Comer JB. Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn. Am J Health Syst Pharm. 2003 Nov 1; 60(21):2253-2255.
24. Mohan MS, Patole SK, Whitehall JS. Severe hypothermia in a neonate following antenatal exposure to haloperidol. J Paediatr Child Health. 2000 Aug; 36(4):412-413.
25. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. Schizophr Bull. 2008 Sep 11 [Epub ahead of print].
26. Biswasl PN,Wilton LV, Pearce GL, Freemantle S, Shakir SA. The pharmacovigilance of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. J Psychopharmacol. 2001; 15(4): 265-271.
27. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. J Clin Psychiatry. 2005; 66: 444-449.
28. Arora M, Praharaj SK. Meningocele and ankyloblepharon following in utero exposure to olanzapine. Eur Psychiatry. 2006; 21: 341-346.
29. Koren G, Cohn T, Chitayat D, Kapur B, Remington G, Reid DM, Zipursky RB. Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. Am J Psychiatry. 2002; 159(19): 136-137.
30. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, Beach AJ, Winn S, Knight BT, Gibson BB, Viguera AC, Owens MJ, Nemeroff CB, Stowe ZN. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. Am J Psychiatry. 2007 Aug; 164(8):1214-1220.
31. Nguyen HN, Lalonde P. Clozapine and pregnancy. Encephale. 2003 Mar-Apr;29(2):119-124. Review. (Abstract).
32. Pinkofsky HB, Fitz-Gerald MJ, Reeves RR. Psychotropic treatment during pregnancy. Am J Psychiatry. 1997 May; 154(5):718-719.
33. Barnas C, Bergant A, Hummer M, Saria A, Fleischhacker WW. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. Am J Psychiatry. 1994 Jun;151(6):945.
34. Paulus W, Sabine S, Karl S, Frank S. Atypical antipsychotics in early pregnancy. Presentado en la 33ª Conferencia Anual de la Sociedad Europea de Teratología, Septiembre 2005, The Netherlands. Publicado en Reprod Toxicol. 2005; 20: 477-478.
35. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. Drug Saf. 2007; 30(3): 247-264.
36. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR, McAllister-Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. Br J Psychiatry. 2008; 192 (5): 333-337.

37. Armitage P. Statistical methods in medical research. Wiley. Ed. Nueva York. 1971.

38. Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, Fernández Martín P, García-Benítez MR, Real Ferrero MM, Martínez-Frías ML. Actividad de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2007 y análisis de los datos sobre técnicas de reproducción asistida en el SITE. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2008; V(7): 114-118. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf

39. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. J Psychiatr Pract. 2009; 15(3): 183-192.

40. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Obstet Gynecol. 2008; 111(4): 1001-1020.

41. Schneid-Kofman N, Sheiner E, Levy A. Psychiatric illness and adverse pregnancy outcome. Int J Gynaecol Obstet. 2008 Apr;101(1):53-56. Epub 2007 Dec 20.

V.
OTROS RESULTADOS: ACTIVIDAD TRASLACIONAL

ACTIVIDAD DE LOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN SOBRE TERATÓGENOS (SITTE Y SITE) DURANTE EL AÑO 2008

P. Fernández Martín[1], E. Rodríguez-Pinilla[1,2], C. Mejías Pavón[1,2], M. Regla García Benítez[1], M. Monserrat Real Ferrero[1], A. Ortega Mateo[1,2], M. L. Martínez-Frías[1,2,3]

[1]*Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Sección de Teratología Clínica. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

[2]*CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.*

[3]*Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.*

Summary

Title: The Activity of the Spanish Teratology Information Services (SITTE and SITE) during 2008.

We summarize the activity of the two Teratology Information Services: SITTE (for health professionals) and SITE (for the general population), during 2008. The total number of calls received in both services was **4,910** (**943** from SITTE and **3,967** from SITE). This number has increased compared to previous year. The main users of the SITTE (gynecologists 54.96%) and the SITE (pregnant women 79.89%), have asked preponderantly about the use of drugs (70.22% of the SITTE and 37.49% of the SITE phone calls), during ongoing pregnancies at the moment they were calling (82.82% in the SITTE and 85.18% in the SITE). Additionally, we analyze the type of consulted factors and some characteristics of the users to orientate our work more effectively to the actual demand.

Introducción

La elaboración de un resumen anual sobre la actividad desarrollada por los Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos , es algo más que la exposición cuantitativa del trabajo realizado. El análisis detallado de los datos recogidos de las llamadas recibidas durante el año permite conocer, por un lado, los factores que más preocupan (tanto a los profesionales sanitarios como a la población general) en lo que respecta al bienestar materno-fetal y, por otro lado, una serie de características socio-sanitarias de las mujeres embarazadas o que planean una gestación en nuestro país. Todo ello permite detectar necesidades prioritarias de cara a conseguir una mayor eficacia en las estrategias de difusión y aplicación de las medidas de prevención para defectos congénitos. Este es el objetivo final de la investigación que se lleva a cabo en el grupo del ECEMC y, por tanto, de los dos servicios de información telefónica.

Número de llamadas atendidas durante el año 2008

Durante el año 2008 se recibieron un total de **4.910** llamadas, de las cuales **943** fueron realizadas por profesionales sanitarios, atendidas en el SITTE, y **3.967** realizadas por la población general, atendidas a través del SITE.

Desde el año 2005, se venía observando un descenso en el número de llamadas atendidas en ambos servicios, debido tanto a cuestiones logísticas (problemas telefónicos) como porque ciertas Comunidades Autónomas dejaron de estar interesadas en que el SITTE atendiera a su población. Sin embargo, en el año 2008, se ha producido un incremento en el número de llamadas que ha sido del 12,93% en el SITTE, y de un 3,54% en el SITE (Gráfica 1).

El aumento del número de llamadas recibidas en el SITTE, se ha producido fundamentalmente por las realizadas desde la Comunidad Autónoma de Castilla y León, que han pasado de 102 en el año 2007 a 164 en el 2008. Sin duda, la realización de la "Jornada de Actualización sobre Defectos Congénitos" prácticamente en todas las provincias de esta Comunidad Autónoma junto con la difusión realizada por la Consejería de Sanidad ha servido de medio de divulgación del SITTE.

Resultados sobre las llamadas y consultas atendidas en el SITTE

a) Tipos de usuarios

Durante el año 2008, la distribución por tipo de usuario se ha mantenido similar a la que se viene observando en las llamadas de los años anteriores. Los médicos continúan sien-

GRÁFICA 1
EVOLUCIÓN POR AÑOS DEL NÚMERO DE LLAMADAS REALIZADAS AL SITTE Y SITE

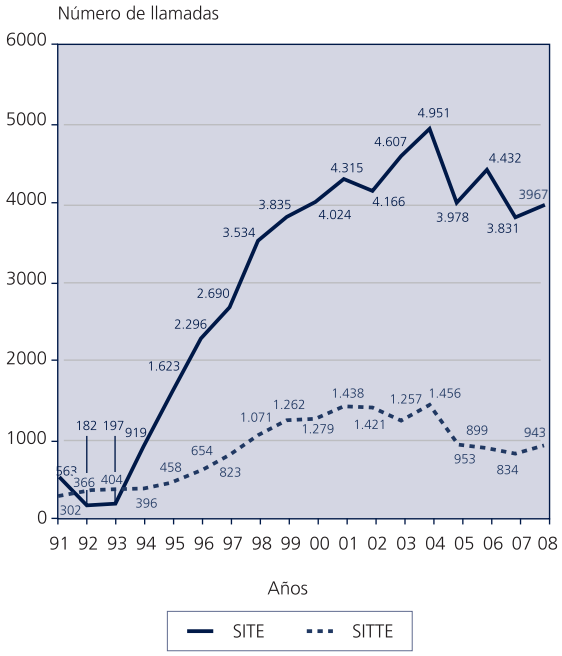


TABLA 1

CLASIFICACIÓN DE LAS LLAMADAS POR MOTIVO DE CONSULTA

	SITTE		SITE	
MOTIVO DE CONSULTA	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*
Problemas Médicos	**2.619**	**53,57**	**792**	**76,82**
Medicamentos	1.833	37,49	724	70,22
Enfermedades	638	13,05	15	1,45
Agentes Físicos	148	3,03	53	5,14
Medio Doméstico	**598**	**12,23**	**33**	**3,20**
Agentes Químicos	337	6,89	22	2,13
Agentes Físicos	238	4,87	11	1,07
Agentes Biológicos	23	0,47	-	-
Medio Laboral	**170**	**3,48**	**44**	**4,27**
Agentes Químicos	95	1,94	27	2,62
Agentes Físicos	70	1,43	17	1,65
Agentes Biológicos	5	0,10	-	-
Estilo de Vida	**309**	**6,32**	**20**	**1,94**
Alcohol	37	0,76	5	0,48
Tabaco	14	0,29	2	0,19
Cafeína	15	0,31	-	-
Drogas	10	0,20	9	0,87
Alimentación	233	4,77	4	0,39
Otros Motivos	**1.193**	**24,40**	**142**	**13,77**
Edad Materna	11	0,22	-	-
Edad Paterna	2	0,04	-	-
Exposición Paterna	58	1,19	21	2,04
Problema Genético	60	1,23	12	1,16
Informe General	16	0,33	-	-
Diagnóstico Prenatal	294	6,01	5	0,48
Lactancia	61	1,25	27	2,62
Otros	691	14,13	77	7,47
TOTAL MOTIVOS	**4.889**	**100.-**	**1.031**	**100.-**
TOTAL LLAMADAS	**3.967**		**943**	

do los principales usuarios del servicio (73,70% del total), seguidos por el grupo denominado "Otros", que está formado principalmente por matronas (22,80% del total), y el resto (3,50%) por los farmacéuticos, a pesar de su directa implicación con los fármacos, especialmente los de libre dispensación, alguno de los cuales no sería de elección durante el embarazo .

Si analizamos las llamadas realizadas por médicos, la mayoría (54,96%) se corresponde a ginecólogos-tocólogos, seguidas por las de los médicos de familia (28,92%). El 16,12% restante incluye médicos de diversas especialidades, de los que el mayor porcentaje (4,46%) corresponde a psiquiatras.

b) Tipo de consultas y motivos de las mismas

En cuanto al tipo de preguntas en relación con el embarazo, el 82,82% del total fueron de tipo **prospectivo**, es decir, sobre embarazos que estaban teniendo lugar en el momento en el que se realizaba la llamada. El segundo lugar lo ocupan las consultas preconcepcionales (11,24%), en las que la llamada se hacía cuando se estaba planificando el embarazo. Asimismo, hubo 43 llamadas teóricas (4,56%), en las que el motivo de consulta era sobre un tema general y no había un paciente en concreto. El resto de llamadas (1,38%) fueron de tipo retrospectivo, es decir, sobre embarazos que ya habían concluido en el momento de hacer la consulta.

Los motivos de las consultas son muy diversos como se puede apreciar en la Tabla 1. Conviene recordar que en una llamada se puede preguntar por varios tipos de substancias, por características de la pareja, por familiares entre otros temas. Por ejemplo, en una llamada se puede preguntar por el riesgo que podrían tener una enfermedad materna para el desarrollo embrionario/fetal, por las pruebas que se hicieron, y por el tratamiento farmacológico que ha recibido. Esto explica por qué el número que

aparece en el total de la Tabla 1 es superior al total de llamadas.

Los Medicamentos son, como viene siendo la norma habitual, el motivo de consulta más frecuente (70,22%), seguidos por agentes físicos, fundamentalmente exposiciones a rayos X (5,14%). Asimismo, cada vez es mayor la preocupación sobre las exposiciones a agentes químicos, tanto en el medio laboral (2,62%) como en el ámbito doméstico (2,13%).

Los fármacos más consultados han sido los psicofármacos, en concreto los Psicolépticos (14,34%), seguidos de los Psicoanalépticos (12,26%) y de los Antiepilépticos (5,95%). Para las consultas sobre diferentes tipos de fármacos (que no llamadas), tras la información ofrecida por teléfono, se elabora un informe técnico que se envía por correo al profesional que realizó la llamada.

c) Control de calidad

Mediante unos cuestionarios anónimos, se trata de medir el grado de satisfacción de los usuarios. Los que se han recibido en el año 2008 indican que los profesionales que utilizaron el servicio consideran que habían recibido una respuesta de forma rápida en el 90,41% y que ésta fue de utilidad en ese mismo porcentaje. Asimismo, han valorado que la calidad de la información ha sido muy buena (94,52%); satisfacción que se confirma por el hecho de que el 67,76% de las llamadas recibidas durante el año 2008 hayan sido de profesionales que ya habían utilizado el servicio con anterioridad.

Resultados de llamadas y consultas atendidas en el SITE

a) Tipos de usuarios

Como es lógico, el 57,88% de las llamadas recibidas durante el año 2008 fueron realizadas por nuevos usuarios. La inmensa mayoría de las consultas fueron de mujeres que estaban embarazadas en el momento de la llamada (79,98%), seguidas, en segundo lugar, por las de mujeres que no estaban embarazadas (14,62%), y el resto (5,39%) se incluye en el grupo de "Otros", que se refiere fundamentalmente a familiares de la paciente (marido, compañero, madre...).

Dado que la mayoría de las llamadas proceden de mujeres embarazadas, es comprensible que el 85,18% sean de tipo prospectivo (consultas sobre el embarazo que está teniendo lugar en el momento de la llamada). El 12,10% corresponde a las preconcepcionales, es decir cuando la mujer no está embarazada pero planifica una gestación.

b) Tipo de consultas y motivos de las mismas

Al igual que se observa en las llamadas de los profesionales sanitarios, la principal pregunta de la población usuaria del SITE son los Medicamentos (37,49%), seguidos de las enfermedades maternas (13,05%). Las exposiciones en el medio doméstico a agentes químicos, representan el tercer motivo de interés (6,89%), en cuarto lugar se encuentra las técnicas de diagnóstico prenatal (6,01%), seguidas de la exposición a agentes físicos en el ámbito doméstico (4,87%) y de todo lo relacionado con la alimentación (4,77%).

Los medicamentos que más preocuparon a las mujeres fueron los Psicolépticos (12,44%) y los Psicoanalépticos (10,35%) que también son los que más preocuparon a los profesionales sanitarios. En relación con las enfermedades o síntomas maternos, la metrorragia (19,67%), dolores (10,59%), ansiedad (3,30%) y fiebre (3,30%), fueron los más consultados.

Con relación a las exposiciones en el medio doméstico a agentes químicos, las consultas más frecuentes fueron los productos de peluquería, y los de belleza con porcentajes de 38,61% y 26,54% respectivamente, sobre el total de este apartado.

Por último, la demanda de información sobre normas generales de alimentación fue requerida por el 16,42%, seguidas por los embutidos (9,49%).

c) Control de calidad

En los "Controles de Calidad" remitidos por los usuarios del SITE, se refleja que para el 98,08% de los consultantes la información facilitada les ha sido útil. Además de responder al motivo inicial de su llamada, también han recabado información sobre otros factores de interés sobre el embarazo como: riesgo poblacional para defectos congénitos (67,95%), la conveniencia de tener un control médico durante la gestación (57,69%), recomendaciones para tener una alimentación adecuada (54,49%), los riesgos por el consumo de tabaco (41,03%) y drogas (39,10%) y por la edad materna avanzada (44,87%).

Comentarios

Es un hecho indiscutible que en la actualidad existe un gran interés por todos los temas relacionados con la salud, siendo especialmente destacable la preocupación por el embarazo y el buen desarrollo del mismo. En todas las muje-

res subyace el temor sobre cuál será el desenlace de su embarazo y si su hijo será un niño sano y sin malformaciones congénitas. Además si se tiene en cuenta la enorme difusión de los avances científicos de los últimos años en áreas como la genética, la reproducción asistida y la obstetricia en general, no es raro que exista una importante demanda de información a este respecto, y que se exija que sea más especializada.

La preocupación que ocasiona la exposición a un determinado agente durante el embarazo (la toma de un medicamento, la realización de una radiografía, el manejo en el ámbito profesional de productos químicos...), obliga a la búsqueda de una respuesta cualificada que, en muchas ocasiones resulta muy compleja, incluso para los profesionales sanitarios.

Para facilitar estos aspectos surgen los servicios de información telefónica sobre teratógenos, que están funcionando prácticamente en todos los países desarrollados e incluso en algunos en vías de desarrollo[1,2]. Estos servicios, suponen un medio de fácil acceso para obtener información profesional y especializada sobre los posibles efectos que distintos agentes pueden tener sobre el desarrollo embrionario/fetal. Además, como cada consulta se hace en base a un caso en concreto, se consideran múltiples aspectos del mismo (edad, enfermedades, hábitos tóxicos...) que pudieran estar influyendo en la valoración global del riesgo para ese embarazo en particular.

La adecuada identificación y cuantificación de los riesgos permite establecer las estrategias más idóneas para evitarlos o minimizarlos. A este respecto, especialmente desde el SITE, se realiza también una importante función de educación sanitaria para la adquisición, de forma general, de hábitos saludables. Por ello, hay que destacar la gran utilidad de estos servicios en la difusión de medidas preventivas. En este sentido, la consulta preconcepcional es la más idónea para esos fines, pues permite eliminar o minimizar algunos factores de riesgo (como por ejemplo el consumo de alcohol y tabaco), mejorando la salud de la mujer y de su futura descendencia. Además la mujer embarazada, o que planifica una gestación, está especialmente motivada para modificar ciertos hábitos, por lo que las acciones educativas suelen ser más eficaces que en otros colectivos.

La actividad de ambos servicios genera mucha información que, adecuadamente gestionada, puede utilizarse para la realización de estudios sobre distintos factores que pueden influir sobre la salud reproductiva. Por ejemplo, desde el principio, año tras año, los medicamentos han sido el motivo principal de consulta. Esto es comprensible, por varios motivos, entre los que podemos enumerar: a) el aumento progresivo del consumo de medicamentos por la población; b) hay más mujeres en tratamiento por enfermedades crónicas que se pueden quedar embarazadas; c) el alto porcentaje de embarazos no planificados; d) el indudablemente trágico recuerdo de lo ocurrido con la talidomida.

En este aspecto, los servicios de información sobre teratógenos no se limitan a transmitir la información existente sobre los fármacos consultados, sino que también son un vehículo para la obtención de datos y el seguimiento de los embarazos, especialmente cuando se trata de exposiciones a fármacos de reciente comercialización. Datos que pueden utilizarse para el análisis de sus potenciales riesgos.

Asimismo, con los datos del SITE se pueden valorar distintos aspectos de la población usuaria, siendo especialmente importante el estudio de algunas características demográficas que permiten orientar la atención de una forma más global y eficaz. El consumo de tabaco y alcohol, dos reconocidos factores de riesgo para el embarazo, es un dato que se pregunta a todos los usuarios y sobre el que los profesionales que atienden las llamadas insisten especialmente en la información sobre sus efectos y la necesidad de evitarlos desde el momento en el que se inicia la planificación del embarazo. En el total de consultas recibidas en el SITE durante el año 2008, el porcentaje de mujeres fumadoras o consumidoras de alcohol fue el 22,84% y el 11,24%, respectivamente, por lo que sigue siendo necesario insistir en que son factores que deben evitarse desde antes del embarazo.

Los servicios de información telefónica sobre teratógenos se han constituido en un recurso de utilidad socio-sanitaria, pues a través de ellos se difunde una información cualificada y actual sobre un tema muy especializado.

Referencias:

1. European Network Teratology Information Services (ENTIS) www.entis-org.com
2. Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) www.otispregnancy.org

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

POSTERS PRESENTADOS EN LA XXXII REUNIÓN DEL ECEMC, CELEBRADA EN SANTANDER DURANTE LOS DIAS 23-24 DE OCTUBRE DE 2009

P.1
SÍNDROME DE AARSKOG-SCOTT DEBIDO A MUTACIÓN EN SITIO DE ENSAMBLAJE DEL GEN FGD1

I. Arroyo Carrera[1,4], A. Orrico[2], P. Lapunzina Badía[3], C.E. Cimadevilla Sánchez[1], A. Polo Antúnez[1], O. Fernández de la Cruz[1]

[1]Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. España
[2]Medicina Molecolare. Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. Siena. Italia
[3]Servicio de Genética Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España
[4]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
El síndrome de Aarskog-Scott (SAS), también denominado síndrome facio-digito-genital, representa un patrón malformativo poco frecuente descrito por Aarskog y Scott en 1.970 y 1.971 respectivamente. Las manifestaciones clínicas más características en los varones afectos son talla baja, hipertelorismo, escroto en chal y braquidactilia, otros hallazgos incluyen frente amplia, pico de viuda, blefaroptosis, raíz nasal ancha, narinas antevertidas, filtro ancho, membranas interdigitales, clinodactilia de 5º dedos, hernia inguinal e hiperlaxitud articular. Los pacientes descritos son clínica y genéticamente heterogéneos, la forma más definida del SAS se hereda con un patrón ligado a X y es originada por mutaciones en el gen FGD1 (OMIM#305400).
Presentamos un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con el SAS en cuyo estudio molecular del gen FGD1 se encontró una mutación en un sitio de ensamblaje: IVS11 c.1934+3A>C.
CASO CLÍNICO:
Varón, producto de la 1ª gestación de padres sanos no consanguíneos, edad materna 35 años, paterna 34. No historia familiar excepto polidactilia preaxial en el hijo de un hermano del abuelo paterno. Embarazo normal. Parto eutócico, a término. Apgar 1'=9. 5´=10. Peso al nacimiento 3.050 g. Talla 50 cm. Perímetro cefálico 34 cm., todos en percentiles normales. Remitido para valoración dismorfológica a los 13 meses, no problemas de salud desde el nacimiento excepto curva de crecimiento lenta. Peso 8,595 k. (P3), talla 72,5 cm. (P3-10), perímetro cefálico 45,5 cm. (P3-10). Fenotipo con frente amplia, pico de viuda, hipertelorismo, nariz pequeña con raíz nasal ancha y plana, hipoplasia mediofacial, filtro largo, braquidactilia, clinodactilia de 5º dedos de las manos y escroto en chal.
Estudio del gen FGD1: IVS11 c.1934+3A>C, madre portadora heterocigota de la misma mutación, reinterrogada la madre, un hermano de ella presenta fenotipo facial sugestivo de SAS y talla baja (162 cm.), no realizado estudio genético del hermano materno. Edad ósea de 13 meses a los 19 de edad cronológica.
Última revisión a los 5 años y 4 meses: peso en P10-25, talla P3-10, perímetro cefálico P3, no problemas significativos de salud, desarrollo madurativo normal/límite, escolarizado con apoyo, edad ósea 3 años, ecocardiograma-doppler con persistencia del conducto arterioso sin repercusión clínica.
DISCUSIÓN:
Se han descrito mutaciones con efecto patogénico en el gen FGD1 de diferentes tipos: con error de sentido, sin sentido, de cambio del marco de lectura y, muy recientemente, deleción del gen completo. La mayoría de las mutaciones son únicas y están distribuidas a lo largo de todos los dominios del gen. Existe gran variabilidad fenotípica incluso intrafamiliar sin correlación genotipo-fenotipo.
La mutación encontrada en nuestro paciente que afecta a un cambio de nucleótido en la posición +3 (donante) del sitio de ensamblaje del intrón 11 es el primer caso por nosotros conocido de alteración en el mecanismo de ensamblaje del gen FGD1 como causa del SAS.

P.2
SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN: ¿ES MÁS FRECUENTE DE LO QUE PENSAMOS?

V. Sánchez Fuentes[1], G. Martínez Moya[1], M.V. Esteban Marfil[1,2], C. Santiago Gutiérrez[1], L. Millán Miralles[1], J. de la Cruz Moreno[1]

[1]Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.
[2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) Madrid.
***Estudio genético-molecular** realizado por P. Lapunzina Badía. Registro Español de Síndromes de Sobrecrecimiento. Servicio de Genética Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

INTRODUCCIÓN:
El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es una enfermedad genética, esporádica en 85-90% de los casos y AD en 10-15%, cuyo diagnóstico clínico requiere habitualmente la presencia de tres criterios, dos de ellos mayores: sobrecrecimiento pre o postnatal (80%), macroglosia (95%) y defectos de la pared abdominal (50%).
La incidencia (Thorburn et al. 1.970) se calcula en 1/13.700 nacimientos, muy posiblemente subestimada por la existencia de formas incompletas.
Existe mayor riesgo en embarazos múltiples y en los obtenidos con técnicas de reproducción asistida.

Está causado por desregulación de la expresión genética de la región cromosómica 11p15.5, cuyos genes están organizados en dos dominios, controlados por dos centros de *imprinting* (IC1, telomérico e IC2, centromérico). Las anomalías detectadas en dicha región cromosómica pueden ser citogenéticas (1-2%): duplicación de origen paterno, inversión o traslocación de origen materno; genéticas: disomía uniparental paterna (20%), mutación del gen CDKN1C (5%); y epigenéticas (alteración del *imprinting*): hipermetilación del gen H19 (10%), hipometilación del gen KCNQ1OT1 (55-60%).

El riesgo general de tumores en el SBW es de 7,5-10%, pero los avances moleculares y los estudios que correlacionan fenotipo y genotipo permiten distinguir dos grupos de riesgo, y por tanto un pronóstico y seguimiento diferentes: afectación de IC2 (región centromérica), con menor riesgo tumoral (1-5%) y sin tumor de Wilms, y los que presentan alteración de IC1 (región telomérica), con alto riesgo de tumor de Wilms y otros tumores embrionarios (25-45%).

CASOS CLINICOS:

Presentamos seis casos de SBW diagnosticados en nuestro centro en los últimos 5 años, tomando como referencia el inicio de nuestra colaboración en el ECEMC (Abril 2004-Abril 2009). De ellos, uno fue remitido de otro centro, por lo que no lo hemos considerado para calcular nuestra "frecuencia particular", que es de un caso de SBW por cada 2.834 RN, teniendo en cuenta que durante este periodo de tiempo han nacido en nuestro hospital 14.169 RN vivos.

Caso 1: ICSI por oligoastenospermia paterna. Cesárea programada a las 34 semanas por sospecha intraútero de defecto de pared abdominal y amniorrexis desde semana 22. Peso 2.700 g. (P75), talla 52 cm. (P95). Exploración: Angiomas planos palpebrales y onfalocele. Al mes, se aprecia macroglosia, discreta hemihipertrofia facial y sobrecrecimiento con peso y talla >P97. Cariotipo normal. Diagnóstico molecular: Alteración de imprinting con hipometilación IC2.

Caso 2: RN 40 semanas. Peso 4.100 g. (P95), talla 54 cm. (P95). Onfalocele, angioma facial, sobrecrecimiento y muesca en hélix de pabellón auricular derecho. Cariotipo: Normal. Diagnóstico molecular: Hipometilación IC2.

Caso 3: RN 38 semanas. Peso 3.380 g. (P75), talla 53 cm. (P90). Hipoglucemia en las primeras 24 horas. Macroglosia, angiomas planos palpebrales y surcos en lóbulos de pabellones auriculares. Eco renal: dilatación pielocalicial bilateral de 10 mm. Evoluciona con sobrecrecimiento. Cariotipo: Normal. Diagnóstico molecular: Hipometilación IC2.

Caso 4: PT 31 semanas. Peso 1.780 g. (P75), talla 46 cm. (P90). Angioma plano frontal. En consulta de seguimiento neonatal se detecta sobrecrecimiento y macroglosia. Cariotipo: normal. Diagnóstico molecular: Hipometilación IC2.

Caso 5: Gemelar, PT 31 semanas. Peso 2.350 g. (P95), talla 47 cm. (P95). (Somatometría del gemelo: Peso: 1.750 g., talla 44 cm.) Hipoglucemia. En seguimiento posterior se detecta sobrecrecimiento, macroglosia leve, muesca en hélix izquierdo. Diagnóstico molecular: Hipometilación IC2.

Caso 6: PT 36 semanas. Peso 3.840 g. (P95), talla 51 cm. (P90). Hipotonía e hipoglucemia al nacimiento. Discreta asimetría facial, macroglosia leve y surco en pabellón auricular derecho. Diagnóstico molecular: Hipometilación IC2 e hipermetilación IC1, probablemente debido a una DUP paterna.

CONCLUSIONES:

1. La existencia de formas incompletas de SBW hace necesario el seguimiento adecuado, ya que la macroglosia y el sobrecrecimiento pueden no estar presentes al nacimiento, sobre todo en RN prematuros, situación frecuente en este síndrome.
2. Es llamativa la incidencia observada en nuestro hospital, muy superior a la publicada. Pensamos es debida a la posibilidad de confirmación genética, unido a un aumento en el índice de sospecha.
3. El estudio genético-molecular debe realizarse siempre, pues no sólo confirma el diagnóstico, sino que permite valorar el riesgo tumoral y realizar un seguimiento diferenciado.

P.3
DIAGNÓSTICO NEONATAL DEL SÍNDROME SIMPSON-GOLABI-BEHMEL

P. Aymerich[1], A. Sanchis[1,3], A. Pineda[1], S. Talón[1], A. Navarro[1], L. Rodríguez Martínez[2]

[1]Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

[2]Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

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

INTRODUCCIÓN:

En neonatología, el crecimiento deficitario es la alteración más asociada a patología, aunque el crecimiento exagerado puede ser indicativo de gran anomalía, como ocurre en los síndromes de hipercrecimiento. El Simpson-Golabi-Behmel (SGB) es uno de ellos, caracterizado por hipercrecimiento pre y postnatal ligado a alta mortalidad pero no siempre a retraso mental, rasgos dismórficos faciales y un abanico de malformaciones que se solapa con otro síndrome de hipercrecimiento, el Beckwith-Wiedemann, más reconocible en el periodo neonatal y con el que parece compartir mecanismos etiopatogénicos. Asocia también mayor riesgo neoplásico (tumor de Wilms) y de malformación vascular. Es debido a mutaciones en el GPC3 (gen glipycan 3), cuyo 1º locus mapea en Xq26, aunque se ha descrito un 2º locus en Xp22. Este gen interviene en el control del crecimiento, regula la proliferación celular y la apoptosis en tejidos mesodérmicos, en los cuales se expresa y parece formar un complejo con el factor insulínico IGF-2. Se ha detectado deleciones y mutaciones en los 8 exones de este gen sin correlación genotipo-fenotipo. Aunque su herencia es ligada al X y son los varones los afectados, las madres portadoras pueden presentar rasgos fenotípicos. También se ha informado mosaicismo germinal, dato que hay que valorar en el riesgo de recurrencia.

CASO CLÍNICO:

Primer hijo de padres de 34 y 38 años, no consanguíneos, en estudio por esterilidad. Concepción natural, con antecedentes prenatales de macrosoma, polihidramnios y arteria umbilical única. Percepción escasa de movimientos fetales.

Abuela materna con cáncer de mama antes de los 40 años e historia familiar paterna (abuela y tío del RN) de cánceres (BRCA1 y BRCA2) y epilepsia.

Recién nacido varón de 42 semanas de gestación, macrosoma: Peso: 4.360.g. (>P97), L. 53 cm. (>P90), PC: 38 cm. (>P97), hipotónico, con llanto áfono y reflejos arcaicos deprimidos. Facies tosca, hipertelorismo, protusión ocular, raíz nasal ancha, labio superior fino, *filtrum* liso, comisuras bucales hacia abajo y gran pliegue nucal. Orejas rotadas, de baja implantación con fosita preauricular. Mamilas separadas. Criptorquidia izquierda con hipospadias. Dedos largos con hipoplasia ungueal. Supradactilia de 5º dedo de piés.

Desde su ingreso presenta graves problemas de alimentación y reflujo gastroesofágico.

A las 48 horas de vida se ausculta soplo cardíaco evidenciándose una CIA amplia, persistencia del ductus e hipertensión pulmonar, con grave descompensación cardíaca a los 12 días de vida.
Insuficiencia renal aguda a las 48 horas de vida con clínica de vejiga neurógena. **Ecográficamente** se aprecia ureterohidronefrosis bilateral. **Radiológicamente** se observan hemivértebras en S1 y S2. La **ecografía cerebral** muestra agenesia del cuerpo calloso.
Sufre infecciones repetidas, desarrollando insuficiencia cardíaca y fallece a los 65 días.
La **necropsia** confirma los hallazgos previos y muestra visceromegalia importante (corazón, hígado, bazo, riñones y cerebro).
El estudio molecular *Multiplex Ligation-dependent probe amplification (MLPA)* con sondas que hibridan sobre los exones de los genes GPC3 y GPC4, ambos localizados en Xq26, muestra una deleción parcial del exón 3 del gen GPC3. El mismo estudio realizado en la madre muestra un patrón de hibridación normal.

P.4
SÍNDROME DE ECTRODACTILIA, DISPLASIA ECTODÉRMICA Y PALADAR HENDIDO

A. Gondra Sangroniz, A. Aguirre Unceta-Barrenechea, A. Aguirre Conde, I. Echániz Urcelay, A. Pérez Legorburu, G. Saitúa Iturriaga

Unidad de Neonatología. Hospital de Basurto. Bilbao.

INTRODUCCIÓN:
El síndrome EEC (Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-Clefting) fue descrito por primera vez por Cockayne en 1.936. Se trata de un trastorno poco frecuente cuyas manifestaciones clínicas principales son la ectrodactilia, la displasia ectodérmica y el labio leporino con o sin paladar hendido; puede asociar anomalías del conducto lacrimal o anomalías genitourinarias. El patrón de herencia es de carácter autosómico dominante con expresión y penetrancia variables, aunque se han descrito casos esporádicos. Se han observado mutaciones en el gen de la proteína p63, translocaciones entre 7q11.21 y 9p.12, y alteraciones en la región 3q.27 y en el cromosoma 19.
El diagnóstico diferencial incluye otras displasias ectodérmicas que asocien paladar hendido con o sin labio leporino como el síndrome de Rapp-Hodgkin y el síndrome de Hay-Wells.

CASO CLÍNICO:
Antecedentes familiares y personales: Madre sana, segunda gestación, un aborto espontáneo. Embarazo controlado, no exposición a drogas ni a agentes físicos. No amniocentesis. Serologías maternas sin hallazgos. Parto hospitalario a las 40+5 semanas, instrumentado con ventosa. Apgar 8/9.
Exploración física: Hombre. Peso: 3.160 g. (P25), talla: 51,5 cm. (P75-90), PC: 36 cm. (P90). Labio leporino bilateral completo. Fisura palatina completa. Agenesia de 2º y 3er dedo de ambas manos con sindactilia del 4º y 5º. En ambos pies sindactilia del 3er y 4º dedos con agenesia del 2º dedo. No displasia ungueal ni epífora. Resto de la exploración física sin hallazgos.
Exploraciones complementarias: En la radiografía simple de manos y pies se observan metacarpo y metatarsos completos. Ecografía renal y ecocistografía: ureterohidronefrosis y ectasia bilateral con megauréter y ureterocele izquierdo, reflujo vesicoureteral izquierdo grado I. PEA y PEV: presentes y simétricos. Cariotipo: 46,XY (resolución de 650 bandas). Ecocardiografía y ecografía cerebral: normales.

COMENTARIOS:
El diagnóstico del síndrome de EEC es básicamente clínico. En la mayoría de casos los pacientes presentan una inteligencia normal con buena adaptación al medio. Su manejo requiere un enfoque multidisciplinario y el principal tratamiento consiste en la corrección quirúrgica del paladar hendido y del labio leporino, así como de las anomalías del conducto lacrimal, de los miembros y genitourinarias que estén presentes.

P.5
HIDROPS FETAL COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE SÍNDROME DE NOONAN

G. Martínez Moya[1], V. Sánchez Fuentes[1], L. Millán Miralles[1], M.V. Esteban Marfil[1,2], C. Sierra Córcoles[1], J. De La Cruz Moreno[1]

[1]Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil del Complejo Hospitalario. Jaén.
[2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.
***Estudio genético** realizado por: Begoña Ezquieta Zubicaray. Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

INTRODUCCIÓN:
El Hidrops Fetal (HF) es el estadio final de numerosas enfermedades fetales que dan como resultado edema tisular y acumulación de líquido en múltiples cavidades corporales. Su tasa de mortalidad es muy alta, sobre todo relacionada con prematuridad, anomalías congénitas asociadas, puntuación de Apgar baja al nacimiento y necesidad de parámetros altos de soporte respiratorio y hemodinámico. Debido al diagnóstico e intervención precoces, la enfermedad hemolítica isoinmune es actualmente una causa infrecuente de HF, correspondiendo en la mayoría de las ocasiones (en torno a un 70%) a mecanismo no isoinmune. Los diagnósticos más comunes asociados a HF no inmune son anomalías cardiacas, arritmias cardiacas, transfusión gemelo-gemelo, anomalías congénitas, anomalías cromosómicas, infecciones virales congénitas, anemia congénita y quilotórax congénito. En alrededor del 20% de los casos no se encuentra la causa subyacente.
El **síndrome de Noonan (SN)** es una causa infrecuente de HF. En una amplia revisión multicéntrica norteamericana sobre 598 recién nacidos con HF (Matthew E. et al. Pediatrics 2007;120:84-89), sólo en dos se llegó a este diagnóstico etiológico.
El SN es un trastorno autosómico dominante caracterizado por talla baja, facies típica y cardiopatía congénita. Presenta gran variabilidad clínica y el fenotipo tiende a hacerse menos pronunciado con la edad, por lo que el diagnóstico puede ser muy difícil, sobre todo en adultos. En el 50% de los casos es debido a mutaciones en el gen PTPN11, localizado en 12q24.1. Otros genes implicados son SOS1, RAF1 y KRAS.
Presentamos un caso de HF en el que el fenotipo de la madre (no diagnosticada previamente) permitió identificar el Síndrome de Noonan.
CASO CLINICO:
Recién nacido que ingresa en UCI procedente de quirófano de partos. Tercera gestación de padres aparentemente sanos no consanguíneos, de 38 y 36 años. Los dos hijos previos viven sanos. Embarazo controlado, con serologías negativas. Grupo sanguíneo materno A positivo,

test de Coombs indirecto negativo. Ecografía a las 12 y 20 semanas normales. Ingreso materno por gestosis a las 29 semanas de gestación, en ecografía se detecta polihidramnios e hidrops fetal con derrame pleural bilateral y ascitis. Ecocardio-doppler fetal normal. Cesárea a las 30 semanas por sospecha de pérdida de bienestar fetal y presentación podálica. Apgar 2-4-5, precisando reanimación tipo IV.
Al nacimiento se aprecia hidrops fetal grave. Rasgos faciales no valorables por intenso edema, salvo pabellones auriculares de implantación baja. Datos antropométricos: Peso 2.320 g., talla 40 cm., PC 32 cm. Grupo sanguíneo: 0 positivo, test de Coombs directo negativo. Acidosis mixta grave y pulmón blanco bilateral (EMH grado IV), precisando intenso soporte respiratorio y hemodinámico. Se drena abundante líquido pleural y ascítico. Fallece a las 13 horas de vida por parada cardiaca sin respuesta a maniobras de reanimación.
En la necropsia realizada no se aprecian malformaciones internas, siendo los diagnósticos hidrops fetal grave, enfermedad de membrana hialina y signos de asfixia perinatal.
Cariotipo: Normal 46,XY (Convencional). Serologías a CMV, toxoplasma, lúes, rubeola, CMV, herpes y parvovirus B19: Negativas.
Al entrevistar a la madre para investigación etiológica, se aprecia fenotipo peculiar, consistente en talla baja (150 cm.), facies tosca, ojos prominentes con hendiduras palpebrales descendentes, orejas de implantación baja, rotadas y posteriores, cuello corto con pterigium colli y línea de implantación posterior del pelo baja. Con sospecha clínica de síndrome de Noonan, se le realiza cariotipo, con resultado normal (46,XX) y estudio del gen PTPN11, que muestra mutación Y63C (c.188 A>G) en el exón 3, lo que confirma el diagnóstico. Se evalúa clínicamente a los dos hermanos del caso, que presentan fenotipo normal.
Actualmente está pendiente el resultado de estudio genético en muestra congelada de tejido fetal.

CONCLUSIONES:

1. El diagnóstico etiológico del HF es difícil, debido a las múltiples causas que pueden producirlo, por lo que es importante el estudio exhaustivo del neonato o feto, incluyendo necropsia en caso de fallecimiento.
2. Destacamos la importancia de valorar el fenotipo de los padres en la evaluación de todo recién nacido con HF, que en nuestro caso condujo al diagnóstico.

P.6
SÍNDROME DE PTERIGIUM CONGÉNITO MÚLTIPLE: PRESENTACIÓN DE UN CASO

G. Pi[1,2], G. Muñoz[1], J. Sánchez[1], C. Martínez[1], R. Martínez[1]

[1]Servicio de Pediatría. Hospital de La Ribera. Alzira (Valencia).
[2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) Madrid.

INTRODUCCIÓN:
El Síndrome de Pterigium Congénito Múltiple (MPS) comprende un grupo de trastornos congénitos (AR), caracterizados por contracturas articulares congénitas múltiples y pterigium. Se identifican dos variantes, la forma letal o Pterigium Congénito Múltiple Letal (LMPS): pterigium múltiple, artrogriposis, edema subcutáneo, higroma quístico, hipoplasia pulmonar y otras alteraciones extraesqueléticas; y la variante no letal o Síndrome de Escobar: pterigium múltiple, talla baja, artrogriposis y alteraciones vertebrales. MPS se produce por la disminución de los movimientos fetales, formando parte por ello de la Secuencia de Deformación por Acinesia Fetal. Las bases moleculares de MPS se caracterizan al describirse mutaciones en los genes que codifican las cinco subunidades que conforman la forma fetal del receptor de acetilcolina (AChR): (CHRNG, CHRNA, CHRNB, CHRND, RAPS) y en las proteínas relacionadas (Agrin, MUSK, ARIA, CDK5, calpain, DOK7 y ACF).

CASO CLÍNICO:
Varón con hipocinesia fetal y escoliosis prenatal. Al nacimiento presenta síndrome polimalformativo, con contracturas articulares múltiples, pterigium y escoliosis, concordante con Síndrome de Escobar. Dos primos, con contracturas articulares congénitas, fallecieron en periodo perinatal inmediato. Desarrollo cognitivo normal. Escoliosis grave. Inicia marcha asistida a los 3 años.

DISCUSIÓN:
MPS y LMPS, son trastornos Miasténicos Congénitos de presentación prenatal, debidos a mutaciones en la vía de AChR durante el periodo fetal (descritas en el 30% de pacientes). Las diferencias clínicas se explican por las características de AChR, proteína con cinco subunidades que tiene una forma fetal presente hasta la semana 33 de gestación y posteriormente una forma madura. En la forma fetal está presente la subunidad γ , codificada por CHRNG que será sustituida en la forma adulta por la subunidad ε, codificada por CHRNE. La expresión sólo en el periodo fetal de mutaciones en CHRNG explica la gravedad del fenotipo, con contracturas, pterigium y alta letalidad fetal, y la sustitución por la subunidad ε explica la ausencia de síntomas miasténicos postnatales. Las mutaciones del resto de genes producen cuadros graves por pérdida completa de la función de AChR, con hidrops, acinesia fetal y abortos espontáneos. Las contracturas articulares se relacionan a la acinesia fetal, mientras que el pterigium se debe al edema, relacionado éste con alteraciones en la linfangiogénesis. La afectación visceral indica la interferencia de las mutaciones en AChR con el curso normal de la embriogénesis, causando hidrops o abortos; se ha demostrado expresión de los distintos genes en fases tempranas del desarrollo embrionario, pero se desconoce cómo actúan a este nivel. Recientemente se ha descrito un paciente con una forma recesiva de miopatía nemalínica con fenotipo MPS. Este descubrimiento expande las causas de MPS a las alteraciones en el aparato contráctil del músculo.

COMENTARIOS:
MPS es un trastorno neuromuscular debido a mutaciones en los genes codificantes para AChR. La vía de AChR contribuye a un amplio espectro de fenotipos y debe examinarse funcionalmente y genéticamente en pacientes con abortos de repetición, hidrops, acinesia fetal, pterigium o contracturas articulares congénitas. La descripción de nuevos pacientes junto con la caracterización de las alteraciones genéticas que padecen ayudará a esclarecer las bases que controlan la génesis del movimiento en las fases más tempranas del desarrollo humano.

P.7
SÍNDROME DE MICROCEFALIA-LINFEDEMA-DISPLASIA CORIORRETINIANA

M. Güemes Hidalgo, C. Villalba Castaño, J. Cobas Pazos, A.M. García Sánchez, R. Valle Pérez, L. García Arroyo, A. Pantoja Bajo, V. Félix Rodríguez[1], A. Ureta Huertos

Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Servicio de Pediatría. Toledo.

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

INTRODUCCIÓN:
A diferencia del síndrome de displasia coriorretiniana-microftalmía-microcefalia-retraso mental, se han definido algunos casos a nivel mundial de lo que parece ser una variante del mismo, que asocia además linfedema del dorso de pies, retraso mental menos importante y microcefalia menos severa; habiéndose publicado tanto casos de herencia autosómica recesiva, dominante, ligado a XX y casos esporádicos. Describimos uno de los primeros casos en la literatura española.

CASO CLÍNICO:
Recién nacida mujer trasladada de otro hospital al 5º día de vida por prematuridad, *hidrops* fetal e insuficiencia renal aguda. Situación de distocia social por lo que se desconocen los antecedentes familiares (origen rumano). Embarazo no controlado, parto a las 32 semanas. Cesárea por pérdida del bienestar fetal y presentación de nalgas. Apgar 2/4. Reanimación tipo IV. Peso 1.400 g. (p10); Talla 39 cm. (p10). P.Cefálico 27cm. (p<3).
En la **exploración al ingreso** destacan: aspecto hidrópico con edema llamativo en dorso de pies, marcada microcefalia, hipoventilación bilateral y abdomen globuloso con oleada ascítica.
Pruebas complementarias: Rx tórax: derrame pleural bilateral. Ecografia abdominal: ascitis, riñones hiperecogénicos. Ecografía cerebral: no signos de lesión isquémico-hemorrágica. Aumento del espacio subaracnoideo. Escasa surcación cortical e hipoecogenicidad de sustancia blanca subcortical que mejora en los siguientes controles. RM Craneal: ensanchamiento del espacio extra-axial, ausencia de lesiones focales y diferenciación corticomedular conservada. Fondo de ojo: lesiones bilaterales "en sacabocados" desde el ecuador hacia la periferia con diferentes grados de pigmentación y hemorragia en ojo izquierdo compatibles con displasia coriorretiniana. Potenciales evocados auditivos de troncoencéfalo: hipoacusia neurosensioral bilateral. Cariotipo: 46 XX, normal.
Evolución: Durante su ingreso en UCIN, precisa soporte respiratorio y hemodinámico, drenaje bilateral del quilotórax y diálisis peritoneal, consiguiéndose resolución de la insuficiencia renal y del hidrops, pero persiste el edema bilateral en dorso de pies, habiéndose descartado obstrucción venosa concomitante. Hay retraso de la curva ponderal, pese a la adecuada tolerancia oral.
Es llamativo el fenotipo al alta: marcada microcefalia-braquicefalia, *filtrum* plano y largo, labios finos, puente nasal amplio, narinas antevertidas, mejillas prominentes. Angiomas múltiples. Neurológico: ROT aumentados con tendencia a la hipertonía global.
Precisa rehabilitación con drenaje linfático del linfedema. Ante un retraso importante del habla secundario a la sordera (portadora de audífonos) y psicomotor moderado de buena evolución, sigue terapia de estimulación y está aprendiendo el lenguaje de signos. Inicia escolaridad.

CONCLUSIONES:
Ante el hallazgo de microcefalia grave en un recién nacido con morfología corporal normal hay que descartar malformaciones neurológicas congénitas y/o infecciones intrauterinas; así como alteraciones coriorretinianas. En el examen oftalmológico de estos pacientes es útil incluir el de sus familiares para establecer el patrón de herencia.
Este síndrome es de pronóstico relativamente bueno con un abordaje multidisciplinar precoz.

P.8
FETO POLIMALFORMADO ATRETOCEFALO

R. Juárez Tosina[1], E. Carabias López[1], F. Suárez Canal[2], V. Félix Rodríguez[3,4]

[1]Servicio de Anatomía Patológica. [2]Servicio de Genética.
[3]Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Toledo
[4]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

CASO CLÍNICO:
Mujer de 35 años de edad, primigesta con episodios previos de rinoconjuntivitis alérgica recidivante, sin otros antecedentes personales de interés. Acude a nuestro hospital por aborto diferido tras 20+4 semanas de amenorrea con controles previos gestacionales normales. Se le realiza extracción del feto y legrado evacuador y se envía el material para estudio anatomo-patológico.

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO:
Se recibe un feto polimalformado, intensamente macerado, con medidas compatibles con la 11-12 semana de edad gestacional, de sexo masculino y 17,1 g. de peso. Presenta a nivel **craneofacial** ausencia de apertura palpebral (criptoftalmos), ausencia de prominencia nasal y fositas nasales (arrinia), ausencia de apertura oral (astomía) y ausencia completa del pabellón auricular izquierdo, posible esbozo del pabellón auricular derecho y ausencia bilateral de los conductos auditivos externos (anotia). Histológicamente presentaba globo ocular rudimentario y SNC, así como huesos maxilares y mandibulares bien desarrollados. Se observa gastrosquisis a nivel abdominal. Las extremidades superiores presentan hipoplasia de todos los dedos y en las extremidades inferiores ausencia de todos los dedos (adactilia). El resto de órganos no mostraban alteraciones macroscópicas relevantes. El diagnóstico fue de **atretocefalia**: anotia, criptoftalmos, arrinia, astomía, en feto inmaduro con hipoplasia digital en extremidades superiores y adactilia en inferiores junto con gastrosquisis.

ESTUDIOS GENÉTICOS Y MOLECULARES:
Se envió material fetal en parafina para estudio de FISH con los siguientes resultados: Fórmula sexual: XY; disómico para los cromosomas 13, 18 y 21. Se realizó estudio de cariotipo de ambos progenitores con resultados dentro de la normalidad.
Un año después la paciente ha tenido una hija sana, nacida a término, de 3.090 g. de peso.

COMENTARIOS:
Los procesos faciales (mandibulares, maxilares y prominencias fronto-nasales) se forman a partir del mesénquima derivado de la cresta neural que ocurre a finales de la cuarta semana y da lugar a los arcos branquiales. Una alteración del desarrollo del 1º y 2º arco branquiales (por procesos disruptivos de los centros prosencefálico y rombencefálico, defecto de migración de las células de la cresta neural o defecto en el desarrollo de la notocorda) va a condicionar anomalías craneofaciales aisladas o asociadas: agnatia y holoprosencefalia, ciclopia, agnatia y astomía, etc. Los radios de manos y pies aparecen entre los días 36 y 42, las alteraciones de las extremidades serían consecuencia de un retraso de su crecimiento posterior. En este periodo de organogénesis hay una enorme susceptibilidad a influencias genéticas y ambientales que no han sido identificadas en nuestro caso. La gastrosquisis podría ser considerada fisiológica hasta el final del 3º mes.
El término atretocefalia ("*a*": negación; "*tretocéfalo*": perforaciones craneofaciales) se refiere a la ausencia de las perforaciones naturales craneofaciales. El caso presentado muestra una gravedad máxima, de hecho, no hemos encontrado otro caso similar en la literatura revisada.

P.9
MICROLISENCEFALIA TIPO BARTH ASOCIADA A LEUCOENCEFALOPATÍA

A. Castillo Serrano, M.C. Carrascosa Romero, M.S. Vázquez García[1], M. Doyle Sánchez, M. Baquero Cano, E. Gil Pons

Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario. Albacete.
[1]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
La microlisencefalia tipo 2 o síndrome de Barth se caracteriza por microcefalia extrema con agiria-paquigiria, hipoplasia del tronco cerebral - cerebelo y evolución a encefalopatía epileptiforme con muerte en periodo neonatal; de herencia autosómica recesiva y etiología no filiada. Presentamos un caso con características superponibles a este raro síndrome.
CASO CLÍNICO:
Antecedentes personales: Primera gestación controlada con serologías negativas y SGB positivo. Oligoamnios y cesárea urgente en semana 33+4 por doppler patológico.
Exploración física: Peso: 1.430 g. (p10), L: 43 cm. (p25-50). Microcefalia marcada con PC: 25 cm. (4 cm. por debajo de p3). Quejido y disociación toraco-abdominal. Facies peculiar por microcefalia, nariz prominente, hipotelorismo y micrognatia. Contractura articular de las cuatro extremidades.
Pruebas complementarias evolutivas: Ecografía cerebral (3 días de vida normal) y RMN (5 días de vida): microcefalia con mielinización y desarrollo cerebral retrasados para la edad gestacional correspondientes a un cerebro de 29 semanas de gestación.

- Control ecográfico a los 25 días de vida: ventriculomegalia, imágenes de leucomalacia quística periventricular y surcación cerebral disminuida.
- RMN a los 40 días de vida: microcefalia con ventriculomegalia, aumento del espacio extraaxial de predominio en fosa posterior, importante alteración de señal de toda la sustancia blanca, cuerpo calloso hipoplásico e hipoplasia de tronco, cerebelo y porción visualizada de la médula.
- EEG inicial a los 6 días de vida: signos epileptiformes intercríticos multifocales de moderada persistencia.
- EEG a los 37 días de vida: Evolución tórpida con trazado de brote-supresión; encefalopatía grave asociada a anomalías epileptiformes muy persistentes.
- Estudio metabólico: fenilalanina en madre y RN, amonio, anión gap y láctico normales.
- Serologías maternas para toxoplasma y CMV en orina negativos.
- Estudios genéticos y moleculares: cariotipo femenino normal (resolución de 550-850 bandas), FISH para Miller-Dieker normal, estudio molecular MLPA (P070) negativo (no trisomías ni monosomías), genética molecular de distrofias musculares congénitas con malformación cerebral negativa, descartada enfermedad de la cadena respiratoria mitocondrial mediante estudio de biopsia muscular.

EVOLUCIÓN: La evolución clínica está marcada por hipotonía generalizada con desaparición de reflejos arcaicos, desconexión del medio y estado comatoso los últimos 20 días de vida. Como problemas asociados desarrolló durante su ingreso miopatía y miocardiopatía hipertrófica no obstructiva. Como problema principal destaca la microcefalia mantenida y el desarrollo de encefalopatía epileptiforme progresiva grave, con éxitus a los 2 meses y medio por insuficiencia respiratoria de origen central.
NECROPSIA:
Alteraciones a nivel de la sustancia blanca hemisférica con una pérdida de mielina casi total, conservándose únicamente zonas aisladas en la SB subcortical y periventricular. En las zonas desmielinizadas hay una pérdida evidente de oligodendrocitos. Estos hallazgos sugieren enfermedad de Pelizaeus-Mezbacher; estudiándose el gen SPG-2 con resultados negativos.
COMENTARIOS:
La microcefalia constituye el rasgo dismórfico guía de este caso clínico. Dentro del diagnóstico diferencial el grupo principal lo constituyen las microcefalias primarias o con genética definida. A su vez, éstas se subdividen en tres entidades: microencefalia vera, microcefalia con patrón giral simplificado y microlisencefalia (Norman-Roberts, síndrome de Barth y microlisencefalias tipos 3 y 4). Siempre hay que excluir previamente las microcefalias secundarias a factores externos y las asociadas a malformaciones cerebrales y síndromes. La presunción diagnóstica de síndrome de Barth viene apoyada en nuestro caso por la presencia de microlisencefalia, hipoplasia troncocerebelosa, así como por el curso clínico de la paciente. Sin embargo, en la evolución destaca la alteración progresiva de la sustancia blanca apoyada por datos neurorradiológicos y de necropsia. Este hallazgo hace necesario considerar también la leucodistrofia con insuficiencia oligodendroglial en la etiología de este cuadro. La afectación conjunta de los procesos de proliferación neuronal y de mielinización justificaría la gravedad de las lesiones del SNC encontradas y la evolución fatal de la paciente.

P.10
ANOFTALMIA BILATERAL

M.M. García González[1,2], P. Villalobos[1], M. Vázquez[1], N. Roig[1], I. Osiniri[1], A. Cabacas[1], C. Villalón[1]

[1]Servicio de Pediatría. Hospital de Figueres. Girona.
[2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) Madrid.

INTRODUCCIÓN:
La anoftalmia bilateral primaria total es incompatible con la vida dado que la ausencia del desarrollo de las vesículas ópticas primarias se acompaña también de malformaciones cerebrales graves. Generalmente se utiliza el término anoftalmia como sinónimo al de "microftalmia extrema" ó "microftalmia clínica". Presentamos el caso clínico de un recién nacido con anoftalmia bilateral aislada sin otras malformaciones asociadas.
CASO CLÍNICO:
Corresponde a una cuarta gestación (la 1ª finalizó en aborto espontáneo) de padres de origen magrebí, no consanguíneos. Madre de 39 años. Gestación de curso normal. Ecografías prenatales normales. Amniocentesis: 46,XY. Parto a las $37^{6/7}$ semanas, eutócico. APGAR 9/10. Peso del RN: 2.870 g. (P25), talla 46 cm. (P10-25), PC 32 cm. (P10-25).
Serologías: Rubéola inmune, toxoplasma, lúes, HIV y HbsAG negativos.
Exploración clínica: Destacaban hendiduras palpebrales pequeñas y párpados hundidos. A la tracción palpebral no se visualizaban los globos oculares. Los párpados y anejos eran normales con secreción lagrimal. El resto de exploración clínica era normal.
Ecografía ocular: Que confirmó la ausencia de globos oculares.

RNM cerebral: Se remitió a unidad de oftamología del centro de referencia, donde se efectuó la RNM, que mostró la ausencia de globos oculares sin otras malformaciones cerebrales.
Cariotipo: 46,XY (resolución entre 500-850 bandas) realizado en el ECEMC.
Al mes de vida se colocó prótesis bilateral.
El seguimiento efectuado ha sido escaso por sociopatía y no se ha podido completar el estudio. En el último control, a los 11 meses de vida, presenta un perímetro craneal de 44 cm. (-2DS) y una discreta hipotonia axial.

COMENTARIOS:
La anoftalmia es una entidad rara, con una frecuencia de 1,8/4 casos por 100.000 recién nacidos. En más del 50% de casos se asocia a otras malformaciones con una gran heterogeneidad genética. Son muchos los síndromes asociados a microftalmia-anoftalmia. El caso presentado podría corresponder a una microftalmia sindrómica tipo 4 (MCOPS 4) que se acompaña de retraso mental pero no de otras malformaciones (renales, de extremidades, dentales) como ocurre en el síndrome de Lenz; el gen está localizado en Xq27-q28. En la evolución del caso presentado se constata perímetro craneal en la –2DS y se tendrá que controlar la evolución cognitiva y la posibilidad de estudio citogenético que pueda confirmar la sospecha diagnóstica.

P.11
MIDRIASIS CONGÉNITA UNILATERAL EN UN RECIÉN NACIDO

A.M. García Sánchez, A. Pantoja Bajo, R. Valle Pérez, P. Navas Alonso, M.D. Sánchez-Redondo Sánchez-Gabriel, A.B. Escobar Izquierdo, V. Félix Rodríguez[1], A. Ureta Huertos

Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Servicio de Pediatría. Toledo.
[1]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
La pupila es un importante marcador de disfunciones oculares y/o neurológicas. La presencia de anisocoria en el recién nacido es muy poco frecuente y asociada a entidades como hematoma subdural, parálisis congénita del III par, encefalopatía hipóxico-isquémica y traumatismo del parto con rotura del músculo del esfinter del iris. La midriasis congénita aislada, no neurológica, es excepcional, con solo casos aislados descritos en la literatura. Presentamos un caso de anisocoria neonatal, discutiendo los posibles diagnósticos diferenciales y mecanismos patogénicos.

CASO CLINICO:
Recién nacido de 24 días que ingresa por apreciarle la madre desde una semana antes asimetría pupilar por midriasis derecha. No antecedentes patológicos de interés. Padres: jóvenes y sanos, no consanguíneos. Embarazo normal. Serología de infecciones connatales negativa. Ecografías prenatales normales. Parto: eutócico, a las 39 semanas de gestación, peso al nacer 3.550 gr. A la **exploración:** Fenotipo normal, movilidad ocular normal, ambas pupilas redondas, pupila derecha midriática y de tamaño llamativamente mayor que la izquierda, no reactiva a la luz ni al test farmacológico de pilocarpina al 1%. Pupila izquierda de tamaño normal y reactiva. Medios oculares transparentes en el examen oftalmológico y fondo de ojo normal. Exploración neurológica normal. **Exámenes complementarios:** Hemograma, bioquímica y cariotipo: normales. Ecografía cerebral: normal. **Examen oftalmológico:** ausencia del músculo del esfínter pupilar. Cornea transparente y cristalino indemne. Gonioscopia: sinequia anterior periférica.

COMENTARIOS:
El segmento anterior del ojo deriva de la cresta neural. Diversos genes intervienen en su desarrollo como el PAX 6, cuyas alteraciones se han implicado en la anidiria, anomalía de Peter, anomalía de Axenfeld-Rieger y malformaciones del nervio óptico entre otras. Otros genes, FOX cl y PIT x2, han sido implicados en síndromes de iridodisgenesia, hipoplasia del iris, anomalía de Axenfeld y síndrome de Axenfeld-Rieger, entre otras anomalías de la cámara anterior.
Nuestro paciente presenta midriasis unilateral fija aislada, sin otros defectos de síndromes malformativos oculares y más que probablemente congénita.
Se han publicado dos casos de midriasis congénita unilateral con inervación oculomotora intacta y sospecha de músculo del esfinter anómalo, así como sospecha en uno de ellos de agenesia del esfínter asociada a síndrome de Waardenburg por probable fallo en la inducción embrionaria.
Es preciso un seguimiento para descartar anomalías asociadas, síndrome de iridodisgenesia y control de la presión intraocular por la posible aparición de glaucoma.

P.12
NEVUS MELANOCÍTICO CONGÉNITO GIGANTE (NMLG)

M.J. García Martínez[1,4], S. Hernández[1], J. Torrecilla[1], J.M. Rius[1], J.J. del Rio[2], H. Huertas[3,4]

[1]Servicio de Pediatría. [2]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.
[3]Pediatra Emérito. Hospital José Gutiérrez Ortega. Valdepeñas (Ciudad Real).
[4]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
RN de 37+5 semanas de EG. Parto eutócico. Peso: 2.900 g. Talla: 49 cm. PC: 33 cm. Nevus en hombro derecho de 10,5 x 6,6 cm. con superficie lisa, uniforme, color marrón oscuro, bordes bien definidos y nítido contorno eritematoso. Sin lesiones satélites. Además en glúteo derecho tiene otra lesión melanocítica de 4 mm. de diámetro sin ninguna relación morfológica con la anterior.
El **NMC** se caracteriza por presentar desde el nacimiento proliferación de melanocitos en nidos en epidermis, dermis subepidérmica y profunda, perianexiales, perineurales, perivasculares, incluso algunos disecan fibras de colágeno en dermis y tejido subcutáneo -al deberse a una alteración en la migración desde la cresta neural a los leptomeningeos y tegumento cutáneo-.
La morfología es variada: color uniforme o con varios tonos marrón-negro. Superficie puede ser lisa, cerebriforme, lobulada o abollonada, y los bordes bien definidos o irregulares o imprecisos. Pueden, o no, tener lesiones satélites.
Según su tamaño se habla de PEQUEÑOS: menor de 1,5 cm. MEDIANOS 1,5-10 cm. GRANDES 11-20 cm. y GIGANTES más de 20 cm. En

los RN hay que tener en cuenta el crecimiento proporcional esperado (los localizados en cabeza mayores de 6 cm y de 9 cm en el resto del cuerpo se consideran gigantes).
Problemas que conlleva:

- **Melanocitosis Neurocutánea (MNC):** Más probable a mayor tamaño, localización en cabeza, cuello y paravertebral y existencia de lesiones satélites. Si los melanocitos degeneran dan lugar a un melanoma en SNC. La resonancia se debe realizar antes de los 4 meses de vida para que la mielinización no interfiera o artefacte la localización de poblaciones melanocíticas. Si existe clínica (convulsiones, problemas del desarrollo motor o drenaje del LCR) el pronóstico es peor que el de la **MNC** asintomática diagnosticada por resonancia.
- **Malignización:** El 50% de los melanomas en los **NMCG** aparecen antes de los 2 años y el 70% antes de los 10 años.
- **Asociaciones a otras malformaciones:** Óseas si asientan en miembros o del SNC si están en cabeza, cuello o paravertebral.
- **Efecto estético y repercusión psicológica:** Un 30% presentan problemas sociales, un 26% trastornos emocionales y del comportamiento.

TRATAMIENTO:
La única opción que reduce el riesgo de malignización es la cirugía. Debe ser lo más completa posible (hasta fascia muscular). La dermoabrasión, raspado o Láser sólo eliminan a los situados en epidermis. Cuando la cirugía no es posible, hay que realizar un seguimiento de por vida. En realidad, por la controversia que existe actualmente, el tratamiento que el paciente recibe, está en función de la opinión del especialista involucrado.

P.13
INCONTINENCIA PIGMENTARIA

L. García Arroyo, A. Pantoja Bajo, M. Güemes Hidalgo, J. Cobas Pazos, A. Arroyos Plana, R. Valle Pérez, M.D. Sánchez-Redondo Sánchez-G., V. Félix Rodríguez[1], A. Ureta Huertos

Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Servicio de Pediatría. Toledo.
[1]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
La incontinencia pigmenti o Síndrome de Bloch-Sulzberger es una genodermatosis que afecta a los tejidos derivados de ectodermo y mesodermo. Las manifestaciones cutáneas se presentan en cuatro estadios clínicos: inflamación vesicular perinatal, verrucoso, hiperpigmentado y atrófico. Asocia manifestaciones extracutáneas (dentarias, ungueales, oftalmológicas , neurológicas.) en 50-80% de los casos. Los hallazgos de laboratorio y anatomopatológicos específicos de este trastorno son: la leucocitosis con eosinofilia, la espongiosis eosinofílica y las vesículas. El tratamiento consiste en medidas de asepsia y antibioterapia tópica, asi como el específico de las manifestaciones extracutáneas presentes. El pronóstico viene determinado por la afectación neurooftalmológica. Es poco frecuente, se transmite con herencia dominante ligada a X y expresividad variable, generalmente letal en varones. La frecuencia en el ECEMC (1.980-2.007) es de 0,042/10.000 RNV.

CASOS CLÍNICOS:
CASO 1: Niña de 11 días de vida, nacida tras embarazo a término normal y parto con fórceps, que desde el 3º día de vida presenta eritema cutáneo generalizado y, a los 9 días, lesiones maculosas eritematosas y ampollosas en cara anterolateral de pierna izquierda que se extienden a las 4 extremidades. **Antecedentes familiares:** Su madre presentó en su primer mes de vida lesiones ampollosas en extremidades, persistiendo actualmente lesiones hiperpigmentadas residuales y alopecia en vértex. **Pruebas complementarias:** Hemograma: 19.400 leucocitos (**47%** Eosinófilos). Hemocultivo: *Staphylococcus epidermidis*. Biopsia de piel: **espongiosis eosinofílica con vesículas intraepidérmicas con eosinofilia.** Se instauró antibioterapia intravenosa por sospecha de sobreinfección bacteriana y tratamiento tópico de las lesiones. Estudio oftalmológico normal. Resonancia magnética: múltiples lesiones focales en sustancia blanca profunda y subcortical del hemisferio izquierdo y aisladas en el derecho. A los 7 meses debuta con crisis epiléptica parcial tónico-clónica y signos de encefalopatía lenta difusa moderada en hemisferio izquierdo.
CASO 2: Niña de 10 días de vida que presenta desde tercer día de vida lesiones maculopapulares y vesiculopustulosas sobre base eritematosa en cara interna de extremidades con distribución lineal; así mismo lesiones en tronco de distribución circunferencial y lesiones costrosas en occipucio. **Antecedentes familiares y personales:** Embarazo y parto normales. **Pruebas complementarias:** Hemograma 16.600 leucocitos (**19%** Eosinófilos). Biopsia cutánea: **vesícula epidérmica con exocitosis y espongiosis eosinofílica.** Estudio neurooftalmológico normal. Se instauró antibioterapia tópica y medidas de asepsia con buena evolución hasta el momento actual.
DISCUSIÓN:
La Incontinencia Pigmentaria (IP) es una genodermatosis infrecuente con participación cutánea y anomalías extracutáneas. Es responsable de este trastorno la mutación del gen modulador esencial NEMO del factor nuclear kappa B, situado en Xq28.
Se diferenciará de la hipomelanosis de Ito (IP esporádica, Xp11) o de la enfermedad de Caffey tanto a nivel clínico como molecular. En las formas familiares se deben buscar signos mínimos.

P.14
DISFUNCIÓN FARINGEA CONGÉNITA AISLADA. A PROPÓSITO DE UN CASO

R. Valle Pérez, A. Pantoja Bajo, L. García Arroyo, A.B. Escobar Izquierdo, C. Villalba Castaño, A.M. García Sánchez, M.F. Vivas Moresco, V. Félix Rodríguez[1], A. Ureta Huertos

Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Servicio de Pediatría. Toledo.
[1]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
Presentamos un paciente con disfagia congénita, compatible con disfunción faríngea congénita aislada: episodios de atragantamiento y/o aspiración, con regurgitación nasal durante las tomas; leve hipotonía generalizada y ligeros rasgos dismórficos: facies hipomímica, micrognatismo con retromicrognatia. Se excluyeron causas anatómicas de disfagia.

CASO CLÍNICO:
Varón ingresado al 2º día de vida por crisis de sofocación coincidiendo con las tomas, regurgitación de leche por la nariz y estridor laríngeo. Padres sanos, no consanguíneos. Embarazo de 37 semanas, aparentemente normal, controlado en su país de origen (Marruecos). Buena calidad de movimientos fetales, no polihidramnios. Parto: eutócico. Peso natal 2.605 g. A la **exploración física:** Aspecto distrófico, micro-retromicrognatia. Leve hipomimia facial. Movilidad ocular normal. Excrecencia polipoidea de consistencia cartilaginosa, de 4-5 mm de diámetro, en región cervical latero-basal derecha anterior al músculo esternocleidomastoideo derecho, compatible con vestigio de defecto de cuarto arco branquial. Estridor laríngeo de predominio inspiratorio y distres respiratorio compatible con broncoaspiración. Leve hipotonía generalizada. **Exámenes complementarios:** Analítica y cariotipo normales; Rx. tórax al ingreso: bronconeumonía aspirativa; ecografía cerebral normal; ecocardiograma: CIA tipo ostium secundum. Arco aórtico y trayecto de grandes vasos normales. Tránsito esofágico superior: incoordinación motora faríngea con paso de contraste a traquea y bronquio principal derecho durante la deglución. Examen fibroscópico de vías respiratorias: sin alteraciones anatómicas. No realizada manometría esofágica. Tras resolución de su proceso bronconeumónico se realiza gastrostomía y fundoplicatura gástrica tipo Nissen, con mejoría clínica y ascenso ponderal. Reingreso por gastroenteritis y deshidratación isonatrémica; no reingresos por infecciones respiratorias. Persiste el trastorno de succión-deglución a lo largo del primer año de vida.
DISCUSIÓN:
La disfagia faríngea congénita aislada fue descrita por McCaulay en 1.951, hablándose de retraso en la maduración del proceso de deglución como causa de disfagia. Es una patología grave, de etiología desconocida e infrecuente (se han descrito al menos 35 casos). Cursa con crisis de atragantamiento y procesos respiratorios de repetición. Una adecuada exploración descartará anomalías del tracto respiratorio y digestivo superior. Deben excluirse otras causas de disfagia persistente en el neonato: Malformaciones nasales, orofaríngeas y traqueoesofágicas, tumores, anomalías vasculares, causas neurológicas (síndrome pseudobulbar, síndrome de Moebius.) y musculares (distrofia miotónica, miopatias,...). El diagnóstico debe completarse con manometría esofágica (no disponible en nuestro medio) que podría mostrar las anomalías específicas de inmadurez de los pares craneales IX y X. La incoordinación puede ir mejorando con la maduración del niño en semanas o meses con parcial o total normalización en el 1º año de vida. Los pacientes que no llegan a superar la dificultad por completo, aunque pueden establecer mecanismos compensatorios que les faciliten la deglución. Se consideran que generalmente es de buen pronóstico, precisando tratamiento sintomático y medidas preventivas de broncoaspiración en espera de la recuperación clínica completa a medida que se alcanza la madurez del centro controlador de la deglución. La disfunción faríngea y el defecto de arco branquial que presenta nuestro paciente, pensamos que es una asociación casual.

P.15
ASOCIACIÓN VACTERL: TRAS GESTACIÓN POR FIV

M. Doyle Sánchez, M.S. Vázquez García[1],
M.C. Carrascosa Romero, A. Castillo Serrano,
M.C. Medina Monzón, M. Baquero Cano

Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario. Albacete.

[1]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
Las malformaciones congénitas anorectales (MAR) pueden ocurrir aisladas o formar parte de la asociación VACTERL (acrónimo inglés de defectos **V**ertebrales, **A**tresia **A**nal, malformaciones **C**ardiovasculares, fístula **T**raqueo-**E**sofágica con o sin atresia, displasia **R**enal y defectos de los miembros). El diagnóstico se establece por la presencia de al menos tres de éstas.
CASO CLÍNICO:
Motivo de ingreso: RNT/PAEG varón, trasladado a las 24 horas de vida con atresia anorrectal y distensión abdominal progresiva, resuelta tras eliminación de meconio por fístula perineal.
Antecedentes personales: Primera gestación tras FIV, controlada, serologías negativas, SGB negativo. Parto eutócico a las 39 semanas de edad gestacional con amniorrexis espontánea > 24 horas anteparto. Administrado ciclo de penicilina. APGAR 9/10. Peso: 2.830 g. (p10-25), Long.: 47 cm. (p10-25), PC: 37 cm. (p>95).
Exploración al ingreso: Buen estado general. Buena coloración y perfusión. Fenotipo normal, sin rasgos dismórficos. Cráneo normoconfigurado, suturas permeables. Paladar y clavículas íntegros. AC: latido rítmico, centrado, soplo protomesosistólico en borde esternal izquierdo. AP: normal. Abdomen distendido, doloroso, timpanizado. Ausencia de ano; orificio de fístula próximo a bolsa escrotal en asa de cubo con repliegue carnoso a nivel de sacro. Genitales externos masculinos normales, testes en bolsa, meato bien situado. Resto de exploración física normal. Analítica al ingreso: hemograma, bioquímica (iones, función hepática y renal) y coagulación normales. En radiografía simple de abdomen, importante distensión del colon y asas de intestino delgado. No se aprecian defectos sacros ni hemivértebras. Se realiza dilatación con Heggar nº 5 y lavados con sonda rectal, obteniéndose gran cantidad de meconio con disminución importante de la distensión abdominal. Se mantiene a dieta y se programan lavados rectales por turno. Cariotipo 46 XY (alta resolución).
EVOLUCIÓN:
A las 12 horas del ingreso, tras comprobar que los lavados rectales son efectivos se inicia alimentación oral con leche materna. Se objetiva adecuada tolerancia e inicia deposiciones espontáneas. Se deja nuevamente a dieta para la cirugía programada a los nueve días de vida. Se realiza anorrectoplastia sagital posterior mínima (Peña), disección del bolsón rectal, fijación dentro del complejo muscular y anoplastia a nivel del esfínter externo, localizado previamente mediante electroestimulación. La cirugía y el postoperatorio inmediato cursaron sin incidencias. Ecografía cardiaca: CIA OS 6 mm. CIV perimembranosa 6 mm. hiperaflujo pulmonar, presiones pulmonares normales, DAP cerrado. Hemodinámicamente estable en el periodo neonatal y en el postoperatorio. Desde los 19 días de vida, inicia clínica de polipnea y rechazo parcial de las tomas. Radiografía de tórax: cardiomegalia y signos de edema pulmonar. Se inicia tratamiento con captopril y furosemida oral con mejoría clínica. Ecografía abdominal: riñón displásico multiquístico derecho. Ecografia de canal medular y cerebral sin alteraciones sonográficos significativas.
DISCUSIÓN:
La frecuencia de la asociación VACTERL es 1,6/10.000 RN vivos. La etiopatogenia es desconocida, si bien, se ha asociado a diabetes materna, infecciones, fármacos, drogas, e incluso infertilidad previa (que también se dio en nuestro caso). Se ha descrito un riesgo incrementado hasta el 40% de padecer defectos congénitos tras técnicas de reproducción asistida; sin embargo no hemos encontrado referidos en la literatura asociación FIV-VACTERL a pesar de ser más frecuente la apa-

rición de cada uno de los defectos congénitos de la asociación (atresia anorrectal, defectos septales cardiacos y atresia esofágica) tras técnicas de reproducción asistida.
La frecuencia de MAR varía de 1/2.000- 5.000 RN vivos. La atresia anorrectal es la MAR más frecuente, puede asociar defectos congénitos por lo que se recomienda estudio genético junto con realización de pruebas de imagen y estudios analíticos al nacimiento.

P.16
DELECIÓN PERICENTROMÉRICA 13q EN UN NIÑO CON RETRASO PSICOMOTOR Y RASGOS DISMÓRFICOS

A.H. MacDonald[1], M.L. Martínez-Fernández[2,1], I. Aceña[1], D. Sánchez-Izquierdo[1], J. Fernández-Toral[3], M.L. Martínez-Frías[1,2,4]

[1]Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.
[2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.
[3]Sección de Genética Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
[4]Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

INTRODUCCION:
La deleción del cromosoma 13 en la región q12.11 ha sido descrita en tres casos publicados, todos con deleciones detectables por citogenética convencional. Ademas, hay cuatro casos en la base de datos DECIPHER con deleciones de tamaño variable desde 0,18 a 6,11 megabases. Presentamos un niño con una deleción submicroscópica de la región pericentromérica de un cromosoma 13 que tiene retraso psicomotor y rasgos dismórficos distintos a los de los casos publicados. Por tanto, se analizan algunos genes afectados por la deleción.
CASO CLÍNICO:
El paciente es el primer hijo de padres sanos y no-consanguíneos, ambos de 31 años en el momento del parto y sin antecedentes familiares de retraso mental. Nació tras una gestación normal. Tiene dos hermanas gemelas nacidas recientemente, sin malformaciones. A los 3 años de edad presentó retraso del desarrollo psicomotor, su talla era normal (P=50), pero tenía un perímetro cefálico con un percentil entre 3-10 y peso bajo (P=3). No tenía rasgos sugerentes de una patología concreta, pero mostraba microstomía, nariz con punta gruesa y redonda, cejas algo picudas, pestañas largas, hendiduras palpebrales ligeramente hacia abajo, retrognatia y clinodactilia de los segundos dedos de ambos pies.
ESTUDIO CITOGENÉTICO:
Debido al retraso psicomotor y a los rasgos dismórficos, fue remitida una muestra de sangre al laboratorio del ECEMC para estudio citogenético de alta resolución (550-850 bandas). El cariotipo resultó normal (46,XY), sin embargo el análisis de las regiones subteloméricas con la técnica de MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) mostró una deleción en la región pericentromérica de un cromosoma 13, afectando específicamente al gen *PSPC1* que está localizado en la citobanda 13q12.11. Esta alteración se había producido "de novo" dado que tanto el cariotipo como el análisis mediante MLPA de los padres fueron normales.
DISCUSIÓN:
Haciendo una revisión de la literatura, no hemos encontrado trabajos que describieran una deleción submicroscópica de esta región pericentromérica, únicamente tres casos publicados con deleciones 13q de mayor tamaño que incluyen la banda 13q12.11 y cuatro casos descritos en DECIPHER.
El gen *PSPC1*, implicado en la transcripción de los receptores de andrógenos, está delecionado en nuestro paciente, por lo que podría implicar un riesgo de que el niño pueda tener problemas de desarrollo sexual. Otros genes de interés en esta región son *TUBA3A* y *GJB2*, aunque con la técnica de MLPA no podemos saber si están afectados. *TUBA3A* está situado en la parte más próxima al centrómero y pertenece a la familia de las tubulinas. Se ha observado que la mutación de este gen se asocia con el síndrome de Clouston (Displasia ectodérmica hidrótica) y el síndrome de Kabuki. Por último, el gen *GJB2*, más distal a *PSPC1*, presenta mutaciones en un alto porcentaje de personas con discapacidad auditiva.
Existe una publicación de dos gemelos con rasgos parecidos al síndrome de Kabuki y un cromosoma 13 pseudodicéntrico con un centrómero inactivo que se considera una variante de la normalidad. No obstante, los autores proponen que la causa de los fenotipos podría ser una microdeleción próxima a esta región (que no detectaron con las técnicas utilizadas) o bien, debido a fenómenos de imprinting.
Algunos de los rasgos faciales de nuestro paciente se asemejan a los del síndrome de Kabuki, como las cejas picudas, las pestañas largas, y la punta de la nariz deprimida. Sin embargo, el síndrome de Kabuki incluye también retraso mental (de un nivel leve a moderado), estatura baja, braquidactilia, braquimesofalangia, y clinodactilia del quinto dedo de la mano, aspectos de la patología de los que nuestro paciente solamente presenta clinodactilia, pero de los segundos dedos de los pies.
Con la presentación de este caso queremos resaltar la importancia de utilizar técnicas citogenéticas y moleculares a todo niño con malformaciones y/o retraso mental, que permiten identificar alteraciones cromosómicas y a los genes afectados por dichas alteraciones. El conocimiento de los genes perdidos o afectados puede ser de ayuda para realizar un seguimiento anticipatorio de sus potenciales efectos.

P.17
EXPOSICIÓN A FOSFOMICINA DURANTE LA GESTACIÓN

M.R. García-Benítez[1], E. Rodríguez-Pinilla[1,2], M.M. Real Ferrero[1], P. Fernández Martín[1], C. Mejías Pavón[1,2], A. Ortega Mateo[1,2] Grupo Periférico del ECEMC, M.L. Martínez-Frías[1,2,3].

[1]Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
[2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.
[3]Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

INTRODUCCIÓN:
La fosfomicina es un antibiótico bactericida con buena actividad frente al E. Coli, cocos Gram positivos y Gram negativos. Se prescribe

fundamentalmente en las cistitis y la bacteriuria asintomática en la gestación, en dosis única o pauta corta de uno a tres días a razón de 3g./día. La administración simultánea con cimetidina incrementa su absorción. Por el contrario cuando se administra con otros fármacos cómo la metoclopramida, o con la ingestión de alimentos se reduce la absorción del antibiótico. La semivida de eliminación es de 3 a 5 horas. Se utiliza por vía parenteral en los casos de infecciones urinarias complicadas, en dosis de 4-15 g./día. La fosfomicina pasa la barrera placentaria siendo el nivel en líquido amniótico equivalente al existente en sangre materna. En estudios de experimentación animal, no ha mostrado efectos teratogénicos[1], si bien no se dispone de estudios epidemiológicos adecuados en el hombre. Por ello, la fosfomicina se encuentra dentro de la categoría B de la FDA. Sin embargo, sí hay trabajos publicados en los que se ha estudiado la efectividad de la fosfomicina que concluyen que es una buena alternativa tanto en el tratamiento de la infección urinaria como en el de la bacteriuria asintomática en la mujer embarazada[2,3].

OBJETIVO:

Dar una visión témporo/espacial del consumo de este antibiótico durante la gestación en nuestro país y analizar su potencial efecto teratogénico.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se han utilizado los datos del ECEMC del periodo comprendido entre los años 1.978 y 2.007 ambos inclusive. Durante este periodo, el ECEMC controló un total de 2.474.644 nacimientos consecutivos, de los cuales 38.083 fueron niños con defectos congénitos y 36.627 fueron seleccionados como controles. La muestra de madres de los niños controles, ha sido la utilizada para el estudio del consumo durante la gestación. Para este análisis hemos utilizado el Test de Tendencia Lineal (chi-cuadrado con un grado de libertad) para medir gradientes de incremento o descenso en el consumo a lo largo del tiempo, y el Test de Homogeneidad (chi-cuadrado con K-1 grados de libertad) para medir diferencias de consumo entre CCAA. Para calcular el riesgo, estimamos el odds ratio (OR), con límites de confianza del 95% y el Test Exacto de Fisher.

RESULTADOS:

El consumo de fosfomicina durante la gestación ha sufrido un incremento estadísticamente muy significativo a lo largo del periodo analizado, siendo este incremento más acusado a partir del año 1.994. En el último año estudiado (2.007), el 9,4% de las embarazadas han estado expuestas a fosfomicina en algún momento del embarazo. La distribución del consumo de fosfomicina por CCAA muestra diferencias significativas, siendo las Comunidades Valenciana, Andalucía y Foral de Navarra las que presentan un mayor consumo, mientras que en las del País Vasco, Galicia y Canarias, se utiliza significativamente menos este antibiótico durante la gestación. El riesgo global para defectos congénitos tras la exposición a fosfomicina durante el primer trimestre del embarazo, muestra un valor de OR= 0,99; (0,59-1,67); p<0,48.

CONCLUSIONES:

Aunque los resultados de este trabajo son muy preliminares y no muestran un riesgo global para defectos congénitos, son necesarios estudios controlando factores de confusión y por tipo de defectos congénitos. No obstante, concuerdan con los datos existentes en la literatura en que la fosfomicina puede ser una buena alternativa para el tratamiento de las infecciones urinarias en la mujer gestante. Si bien ante una embarazada con síntomas de infección urinaria, previamente al inicio del tratamiento siempre se debe tomar muestra de orina para realizar un antibiograma.

REFERENCIAS:

1. Koeda T. Moriguchi M. Hata T. Effect of fosfomycin-calcium on reproductive performance of rats. III. Peri- and post-natal examination . Jpn J Antibiot 1980.
2. M. Gobernado. Revisión Fosfomicina. Rev. Esp Quimioterap 2003
3. Ömer Bayrak, and col. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria. International Urogynecolgy 2006.

VI.
ARTÍCULO ESPECIAL

COMENTARIO EDITORIAL

EL LADO "PERVERSO" DEL FACTOR DE IMPACTO EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN NUESTRO PAÍS

Siendo incuestionable la necesidad e importancia que tiene establecer parámetros que permitan la evaluación de la actividad científica en su conjunto, así como en sus diferentes escenarios -desde un país a un investigador, pasando por una universidad, un centro/instituto y grupo/os de investigación- es también evidente que se debe ir más allá de la valoración del factor de impacto (FI) de las revistas en las que se publican los trabajos. Por tanto, concuerdo plenamente con el contenido del artículo de González de Dios y Aleixandre-Benavent, que aparece en este número del "Boletín del ECEMC, Revista de Dismorfología y Epidemiología". No obstante, quisiera abundar en algún aspecto que, aunque ha sido esbozado por dichos autores, creo que merece un comentario adicional; sobre todo por la actualidad que ha adquirido su denominación: la acción "translacional".

Es un hecho claro que cualquier investigación biomédica tiene como objetivo último mejorar la salud de la población, sea por la obtención de conocimientos que permitan evitar y erradicar ciertas enfermedades, sea por la posibilidad de curar otras o, en el peor de los casos, paliar sus efectos. Es más, con el avance tan espectacular que se ha producido en la investigación y desarrollo tecnológico en los últimos 25 años, junto con las posibilidades para la interrelación y colaboración entre grupos de diferentes áreas científicas, los resultados están siendo cada vez más directamente aplicables en la actividad clínica. De ahí la importancia de que esos resultados lleguen en forma rápida, adecuada y práctica a los profesionales sanitarios. Por ello se está potenciando lo que se ha dado en llamar acción translacional, o lo que es lo mismo, la translación de esos conocimientos desde los investigadores a los clínicos. Y es en este punto donde se produce el que he llamado efecto "perverso" del FI en la investigación biomédica en nuestro país.

Tradicionalmente, para que una persona dedicada a la investigación sea considerada como tal en nuestro país, logre ser investigadora principal de proyectos que obtengan financiación competitiva y adquiera una trayectoria científica reconocida, tiene que publicar en inglés y en revistas con un buen FI. En consecuencia, en pocas ocasiones los investigadores deciden publicar en revistas de nuestro país, y mucho menos los que ya han adquirido cierto prestigio. Una situación que es lógica si se tiene en cuenta que la mayoría de las revistas especializadas de nuestro medio carecen de FI y, si lo tienen, es muy bajo, por lo que no son consideradas en la evaluación curricular de los investigadores. Sin embargo, lo que considero como efecto "perverso" no se refiere a esta situación *per se*, sino a sus consecuencias para la Salud Pública de nuestro país. Porque cuando los resultados de la investigación biomédica implican hallazgos importantes para la práctica médica –prevenir, curar, paliar- y se publican en revistas de alto FI, su translación a nuestro Sistema Sanitario va a ser difícil y lenta. Lo que se traduce en una desviación del clásico binomio coste (económico)-beneficio (aplicación en nuestra población), ya que la inversión realizada en nuestro país, podría estar repercutiendo más en otras poblaciones que en la nuestra. Este efecto "perverso" es especialmente dramático en la investigación con enfoque preventivo, sea primario, secundario o terciario. Posiblemente por estos aspectos se está empezando a valorar la acción translacional, lo que da lugar a dos cuestiones.

La primera es: ¿cómo hacer llegar la información desde los investigadores a la práctica clínica? En realidad se puede responder que hay diferentes medios como a través de congresos científicos, organizando cursos, seminarios, publicando en revistas españolas, entre otros. Sin embargo, en mi opinión, la respuesta a esta pregunta sólo será plenamente eficaz, rentable y práctica, cuando podamos responder afirmativamente a la siguiente: ¿este medio hace que esa información llegue en forma adecuada y aplicable al más pequeño pueblo de nuestro país?

La segunda cuestión es: ¿cómo se evalúa ese efecto translacional? Algunos contestarían que esa evaluación va implícita en todas las medidas incluidas en los indicadores claramente expuestos por González de Dios y Aleixandre-Benavent, como son el factor de impacto (FI), el índice de inmediatez (II), la vida media (VM) y sus valores medios y conjuntos. Aunque esto es cierto, no sólo no solventa el problema que se

plantea en la primera pregunta, sino que lo agrava, por lo que antes se ha expuesto (el mencionado efecto "perverso"). Por ello, hoy por hoy, el efecto translacional queda en manos de los propios grupos de investigación y del sistema que ellos elijan. A modo de ejemplo, y siguiendo el modelo de González de Dios y Aleixandre-Benavent, voy a finalizar mostrando la actuación del grupo del ECEMC en este sentido.

Como el objetivo primordial del ECEMC es la prevención primaria de defectos congénitos y ésta sólo se puede conseguir difundiendo las medidas preventivas que se han podido estructurar mediante la investigación, la acción translacional es la única forma de conseguir ese objetivo. Una difusión que debe incluir no sólo cuáles son esas medidas, sino cuándo y cómo se deben poner en práctica para prevenir que el desarrollo embrionario y fetal se altere. Sin embargo, para obtener ayudas de investigación tenemos que publicar en revistas de impacto (por tanto, en inglés, muy especializadas y de difícil obtención). De hecho, en el periodo analizado por González de Dios y Aleixandre-Benavent, el 84,68% (94/111) de las publicaciones del grupo incluidas en la WoK están en inglés, y el 15,32% (17/111) en español. A pesar de todo, se viene haciendo un gran esfuerzo para que los resultados sean también asequibles fácilmente a los profesionales del Sistema Sanitario; y así, durante ese periodo de 1998-2009, se han publicado otros 96 trabajos en diferentes revistas españolas que no están incluidas en la WoK. Más aún, desde hace 30 años se viene publicando este Boletín del ECEMC (que se distribuye gratuitamente a 7.000 profesionales sanitarios, y se encuentra en la Web de la Biblioteca Virtual de la Salud del ISCIII), se editan las hojas "Propositus" y, desde hace 19 años, se atienden los dos Servicios de Información Telefónica (SITTE y SITE), entre otras actividades. Porque, aunque todos estos aspectos translacionales no se incluyan en el FI y otros indicadores para la evaluación científica del grupo, no queremos que ese efecto "perverso" impida que los beneficios de nuestra investigación lleguen hasta el pueblo más pequeño de nuestra geografía (lo que rentabiliza también la inversión realizada). Por ello, esperamos que esos indicadores que incluyen el "impacto social" terminen por considerarse en la evaluación de la actividad de investigación biomédica y su importancia en, y para, nuestra propia población.

María Luisa Martínez-Frías
Editora
Madrid, Julio de 2009

EL ANÁLISIS CIENCIOMÉTRICO DE LAS PUBLICACIONES BIOMÉDICAS SOBRE GENÉTICA Y DISMORFOLOGÍA CLÍNICA

J. González de Dios[1,2], R. Aleixandre-Benavent[3]

[1]*Servicio de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Departamento de Pediatría. Universidad Miguel Hernández. Alicante.*
[2]*CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), grupo U724.*
[3]*Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero. Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (UISYS). Universidad de Valencia-CSIC. Valencia.*

Correspondencia: Javier González de Dios. C/ Prof. Manuel Sala, 6; 3º A. 03003-Alicante. Correo electrónico: jgdedios@telefonica.net

Summary

Title: Scientometric analysis of the biomedical publications about genetic and clinical dysmorphology.

Genetic and dysmorphology sciences form a multidisciplinary field that produces a wide range of scientific journals. The aim of this study was to perform a scientometric analysis of genetic science journals in Journal Citation Reports-Science Citation Index. Methodology: we study the three areas dedicated to genetic sciences (Genetics & Heredity, Develpmental Biology and Toxicology) in the 2007 JCR-SCI edition. Bibliometric indicators used are: journals, articles, citations, impact factor (IF), immediacy index, half life and journals with the greatest IF in each speciality. We also perform a special analysis about publications of ECEMC working group in JCR-SCI. Results: in the area of Genetics & Heredity we found a total of 132 journals, 16,059 articles, 675,463 citations and an average IF of 2,595, the greatest IF belonging to Nat Genet (25,556) and Nat Rev Genet (22,399). The area of Develpmental Biology contains 37 journals, 3,749 articles, 199.213 citations and an average IF of 2,688, the greatest IF belonging to Annu Rev Cell Dev Bio (23,545) and Gene Dev (114,795). The area of Toxicology contains 73 journals, 7,874 articles, 193,395 citations and an average IF of 1,942, the greatest IF belonging to Annu Rev Pharmacol (21,696) and Crit Rev Toxicol (5,145). ECEMC working group has 111 articles in JCR published in the last 10 years, mainly in the area of Genetics & Heredity and in journals with IF≥2 . Conclusions: we found out a broad representation of journals in the field of genetic and dysmorphology from the 6,426 journals included in the 2007 JCR-SCI edition. Bibliometric characteristics differ in accordance to nature of the three areas. The contribution of ECEMC working group is important in number and quality of publications in this database. Due to significant limitations observed in the IF, we suggest conducting its analysis from a multidimensional bibliometric perspective, and always within its contextual research area.

Key words: bibliometrics; impact factor; genetic; biomedical journals

Introducción

Ha surgido la necesidad de evaluar el rendimiento de la actividad científica y su impacto en la sociedad con el fin primordial de adecuar convenientemente la asignación de los recursos destinados a investigación y desarrollo. Hay muchas razones por las cuales es importante evaluar la ciencia y a los científicos: 1) los resultados son intangibles y el rendimiento de la ciencia no se pueden evaluar "automáticamente", por lo que es importante realizar evaluaciones; 2) gran impacto, pues los fondos que sostienen las actividades científicas proceden, en su mayor parte, de sectores públicos o de empresas comerciales privadas, y quienes los aportan desean conocer la rentabilidad de las investigaciones; y 3) productividad sesgada, pues pocos científicos son muy productivos, pero a ellos se debe una gran proporción del progreso de la ciencia[1-7].

La cultura bibliométrica en España ha evolucionado bastante en los últimos años. Un buen ejemplo son la sucesiva publicación de los cinco mapas bibliométricos en el ámbito de la Biomedicina y Ciencias de la Salud, que han abarcado los períodos 1986-1989[8], 1990-1993[9], 1994-2000[10], 1994-2002[11] y 1996-2004[12]. Buena parte de esta evolución es debida a la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT), creada en 2001 a iniciativa del Ministerio de Educación y Ciencia, y que ha suscrito una licencia nacional con Thompson Scientific que permite el acceso a través de Internet de la Web of Knowledge (WoK) y cuya finalidad es permitir a las instituciones españolas y organismos públicos de investigación la consulta a unas bases de datos que abar-

can todas las áreas del conocimiento científico. La WoK constituye una plataforma de servicio público para la comunidad científica con un importante interés cienciométrico. WoK recoge las referencias de las principales publicaciones científicas de todas las disciplinas desde 1945, incluyendo las ciencias sociales, las artes y las humanidades. WoK es una herramienta útil para el análisis y evaluación de la situación, evolución e impacto de las actividades de investigación en los diferentes campos del conocimiento y en el que es posible acceder a distintas bases de datos (Web of Science, Current Contents, ISI Proceedings, Derwent Innovation Index, Web Citation Index, Journal Citation Reports y Medline). Entre las potentes herramientas de explotación de las distintas bases de la WoK podemos destacar Journal Citation Reports (JCR), que es la base que permite la confección del factor de impacto (FI), indicador bibliométrico más conocido.

El impacto es indicativo de la supuesta difusión o visibilidad a corto plazo de una investigación entre la comunidad científica: Fue introducido a partir de 1965 por E. Garfield, quien fue el primero en sugerir este concepto mediante la contabilización de las citas que recibían las publicaciones individuales. Pero para describir la contribución científica de una investigación cabe distinguir entre la calidad (o rigor científico), la importancia (o relevancia sobre el avance del conocimiento científico y/o práctica clínica) y el impacto, aspectos interrelacionados, pero no equivalentes[1,13].

El objetivo de este artículo es realizar una aproximación cienciométrica de las revistas biomédicas relacionadas con la genética y dismorfología clínica a través de la WoK, así como analizar la contribución científica del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) en esta área de investigación.

Material y Métodos

- Fuente de información: Base de datos de la Web of Knowledge (WoK) del año 2007, consultado a través del acceso suscrito con Thompson Scientific por Fundación Española para la Ciencia y Tecnología (FECYT: http://www.accesowok.fecyt.es/login/).
- Análisis cienciométrico de las revistas biomédicas:
  - Búsqueda de las 171 categorías temáticas en JCR, con análisis de las correspondientes a Biomedicina y Ciencias de la Salud: 44 categorías de enfoque médico-clínico, que se incluyen en el subámbito de la Medicina Clínica (MC) y 19 de enfoque más básico, que se incluyen en el subámbito de Ciencias de la Vida (CV). Se realiza un análisis pormenorizado de las categorías temáticas que incluyen publicaciones particularmente relacionadas con genética y dismorfología clínica.
  - Indicadores analizados:
    - Revistas: número de revistas en cada categoría.
    - Artículos: número absoluto de trabajos publicados en el año 2007 en todas las revistas consideradas para cada categoría. Se debe tener presente que sólo se toman en consideración para el cálculo los trabajos de investigación y las revisiones (JCR considera que un trabajo es una revisión si cumple alguno de los siguientes criterios: si tiene más de 100 referencias bibliográficas, si aparece en una sección llamada "revisión" o si esta palabra aparece en el título o si el resumen menciona que se trata de una revisión).
    - Citas: número total de citas que han utilizado los artículos publicados en el año 2007 en las revistas de cada categoría.
    - Factor de impacto de cada revista en 2007: para determinarlo, el número de citas recibidas en 2007 (en el global de revistas del JCR-SCI) a cualquier artículo publicado en dicha revista en los años 2006 y 2005 (numerador), se divide por el número total de artículos "citables" (originales, notas clínicas y revisiones) publicados por dicha revista en esos dos años (denominador).
    - Índice de inmediatez (II): citas realizadas durante el año en el cual fueron publicados los artículos, dividido por el número total de artículos "citables" de dicho año. Se considera una medida del dinamismo editorial de la revista, por la "rapidez" con que se citan sus artículos.
    - Vida media (VM): refleja el número de años (contando hacia atrás) que recogen el 50% de las citas recibidas por la revista en el año 2007. Expresa el tiempo durante el cual los artículos publicados por una revista siguen siendo citados y, por tanto, considerándose útiles por la literatura científica.
- Análisis cienciométrico del ECEMC en la WoK:
  - Búsqueda en "All Database" en el campo de autor con los descriptores "Martinez-Frias ML OR ECEMC", sin límite temporal.
  - Indicadores analizados:
    - Número de documentos y tipo (artículo, revisión, carta al director, abstract).
    - Coautorías.
    - Año de publicación.
    - Revista científica y lenguaje de la publicación.

Resultados

En el repertorio de JCR-SCI del año 2007 se encuentran registradas 6.426 revistas, distribuidas en 171 categorías temáticas. Se identifican 63 categorías en el área de Biomedicina y Ciencias de la Salud en JCR-SCI: 44 se pueden englobar en el subámbito de MC y 19 en CV.

a) Análisis cienciométrico global de las revistas biomédicas en Biomedicina y Ciencias de la Salud en JCR:

Los principales indicadores bibliométricos en las 44 categorías del subámbito de Medicina Clínica (MC) se exponen en la Tabla 1. Destacamos los siguientes puntos:

- Las áreas con mayor número de revistas son Clinical Neurology (146), Surgery (136), Oncology (132), Medicine General & Internal (100) y Public, Environmental & Occupational Health (100).
- Las áreas con mayor número de artículos publicados en 2007 son Surgery (24.637), Oncology (23.183), Clinical Neurology (18.450), Medicine General & Internal (13.352) y Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging (13.002).
- Las áreas con mayor número de citas utilizadas en 2007 son Oncology (881.363), Medicine General & Internal (770.230), Surgery (599.553), Clinical Neurology (578.829) y Hematology (503.719).
- Las áreas con mayor FIM son Oncology (2,564), Infectious Disease (2,369), Transplantation (2,300), Respiratory Sistema (2,300) y Rheumatology (2,189).
- Las revistas con mayor FI (FI > 23) en el subámbito de la MC se concentran en dos áreas: Oncology (Ca-Cancer J Clin= 69,026, Nat Rev Cancer= 29,5190) y Medicine General & Internal (N Engl J Med= 52,589, Lancet= 28,638 y JAMA= 25,547).

Los principales indicadores bibliométricos en las 19 categorías del subámbito de Ciencias de la Vida (CV) se exponen en la Tabla 2. Destacamos los siguientes puntos:

- Las áreas con mayor número de revistas son Biochemistry & Molecular Biology (263), Neurosciences (211), Pharmacology & Pharmacy (205), Cell Biology (156) y Genetics & Heredity (132).
- Las áreas con mayor número de artículos publicados en 2007 son Biochemistry & Molecular Biology (48.051), Neurosciences (28.424), Pharmacology & Pharmacy (27.748), Cell Biology (21.226) e Immunology (18.269).
- Las áreas con mayor número de citas utilizadas en 2007 son Biochemistry & Molecular Biology (2.385.087), Neurosciences (1.246.683), Cell Biology (1.199.167), Immunology (761.918) y Pharmacology & Pharmacy (753.586).
- Las revistas con mayor FI (FI >23) en el subámbito de la CV se dispersan en varias áreas: Immunology (Annu Rev Immunol= 47,981, Nat Rev Immunol= 28,300, Nat Immunol= 26,218), Cell Biology (Nat Rev Mol Cell Bio= 31,921), Biochemistry & Molecular Biology (Annu Rev Biochem= 31,190, Cell= 29,887), Physiology (Physiol Rev= 29,600), Medicine, Research & Experimental (Nat Med= 26,382), Neurosciences (Annu Rev Neurosci= 26,077; Nat Rev Neurosci= 24,520) y Genetics & Hereditary (Nat Genet= 25,556).

Al comparar los dos subámbitos de la Biomedicina y Ciencias de la Salud en el año 2007 encontramos que las áreas del subámbito de CV presenta marcadas diferencias respecto a las áreas del subámbito de MC en los siguientes indicadores:

- Mayor número de revistas por área: media de 91 en CV frente a 49 en MC; más de 100 revistas en el 32% de las áreas de CV frente al 11% en MC;
- Mayor número de artículos: media de 13.391 en CV frente a 6.720 en MC; más de 10.000 artículos en el 58% de las áreas de CV frente al 23% en MC;
- Mayor número de citas: media de 538.514 en CV frente a 208.112 en MC; más de 200.000 citas en el 58% de las áreas de CV frente al 34% en MC;
- Mayor FI: media de 2,29 en CV frente a 1,664 en MC; FI medio > 2 en el 68% de las áreas de CV frente al 27% en MC.

En la Tabla 3 se presentan las 20 revistas con mayor FI del global de revistas volcadas en JCR en el año 2007, reflejando la evolución del FI en los últimos tres años, así como otros indicadores bibliométricos de interés (artículos, citas, II, VM). De estas 20 revistas con mayor "impacto", 17 pertenecen a Biomedicina y Ciencias de la Salud (5 al subámbito de la MC y 12 al subámbito de CV) y las restantes a otras dos categorías: Physics, multicidsciplinary (Rev Mod Phys) y Multidisciplinary Sciences (Science y Nature). Entre estas 20 revistas con mayor FI encontramos una relacionada con la genética y dismorfología clínica (Nat Genet, con FI: 25,556).

Dentro de este grupo selecto de revistas con mayor FI (Tabla 3) el mayor número de revistas corresponden a revistas de revisión (que publican pocos artículos y, por tanto, bajo denominador): 11 de ellas han publicado menos de 100 artículos en 2007. El mayor número de artículos (y también de citas) publicados en 2007 corresponde a las revistas Science (886), Nature (841), Cell (366) y New Engl J Med

TABLA 1

CATEGORÍAS EN EL JOURNAL CITATION REPORTS-2007 EN BIOMEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD: SUBÁMBITO DE LA MEDICINA CLÍNICA

	REVISTAS	*ARTÍCULOS*	*CITAS*	*FIM*	*FIC*	*IIC*	*VMC*	*1ª REVISTA(FI)*	*2ª REVISTA(FI)*	*3ª REVISTA(FI)*
ALLERGY	17	2.050	63.624	2,160	3,385	0,656	5,7	J Allergy Clin Immunol 8,115	Allergy 5,014	Clin. Exp. Allergy 3,729
ANDROLOGY	5	375	6.961	1,609	1,891	0,280	6,5	Int J Androl 3,040	J Androl 2,327	Asian J Androl 1,609
ANESTHESIOLOGY	22	3.332	96.556	1,485	2,259	0,595	7,1	Pain 5,249	Anesthesiology 4,596	Eur J Pain 3,716
CARDIAC & CARDIO-VASCULAR SYTEMS	74	13.000	493.427	1,828	3,757	0,767	5,9	Circulation 12,755	J Am Coll Cardiol 9,701	Circ Res 9,721
CLINICAL NEUROLOGY	146	18.450	578.829	1,946	2,746	0,469	6,9	Lancet Neurol 10,169	Ann Neurol 8,813	Brain 8,568
CRITICAL CARE MEDICINE	19	3.311	121.257	1,837	3,599	0,922	6,1	Am J Resp Crit Care 9,074	Crit Care Med 6,283	Intens Care Med 4,623
DENTISTRY, ORAL SURGERY & MEDICINE	51	6.089	146.199	1,592	1,699	0,238	8,5	Periodontol 2000 3,581	J Dent Res 3,496	J. Endodont. 3,369
DERMATOLOGY	41	4.750	120.579	1,402	1,956	0,371	7,3	J Invest Dermatol 4,829	Pig Cel Res 4,288	Brit J Dermatol 3,503
EMERGENCY MEDICINE	12	1.767	28.853	1,046	1,423	0,450	6,5	Ann Emerg Med 3,500	Resuscitation 2,550	J Burn Care Rehabil 2,421
ENGINEERING, BIOMEDICAL	44	6.097	131.823	1,540	2,481	0,335	5,8	Annu Rev Biomed Eng 11,567	Biomaterials 6,262	Med Image Anal 3,505
GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	50	8.813	301.398	2,187	3,753	0,692	6,0	Gastroenterology 11,673	Hepatology 10,734	Gut 10,015
GERIATRICS & GERONTOLOGY	31	2.503	69.577	2,140	2,734	0,505	5,8	Ageing Res Rev 6,365	Aging Cell 5,854	Neurobiol Aging 5,607
HEALTH CARE SCIENCES & SERVICES	57	4.370	80.839	1,436	1,809	0,368	6,0	Health Technol Asses 3,870	Med Care 3,554	Milbank Q 3,500
HEMATOLOGY	63	10.203	503.719	2,180	5,245	1,118	5,7	Circulation 12,755	Blood 10,896	Circ Res 9,721
INFECTIOUS DISEASES	50	8.447	265.319	2,369	3,546	0,711	5,6	Lancet Infect Dis 12,058	Clin Infect Dis 6,750	J Infect Dis 6,035
INTEGRATIVE & COM-PLEMENTARY MEDICINE	12	1.018	14.570	1,236	1,669	0,201	5,7	Altern Med Rev 3,111	Evid-Based compl. Alt 2,535	J Ethnopharmacol 2,046
MEDICAL ETHICS	7	416	5.067	1,152	1,289	1,132	4,8	Am J Bioethics 3,934	Hastings Cent Rep 1,452	E 1,672
MEDICAL INFORMATICS	20	1.717	27.873	1,444	1,414	0,352	6,7	J Am Med Inform Assn 3,094	J Med Internet Res 2,953	Med Decis Making 2,196
MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY	26	2.559	67.198	1,619	2,080	0,363	7,1	Crit Rev Cl Lab Sci 5,037	Clin Chem 4,803	J Lab Clin Med 2,618
MEDICINE GENERAL & INTERNAL	100	13.352	770.230	1,331	4,705	1,229	7,1	New Engl J Med 52,589	Lancet 24,201	JAMA 25,547
MEDICINE, LEGAL	9	999	14.867	1,042	1,508	0,267	6,2	Int J Legal Med 3,030	Forensic Sci Int 1,841	Regul Toxicol Pharm 1,968
NEUROIMAGING	13	1.713	56.930	1,625	3,504	0,533	5,2	Hum Brain Mapp 6,151	Neuroimage 5,457	Cognitive Brain Res 3,769
NURSING	46	2.675	37.467	0,925	1,031	0,157	7,0	Birth-ISS Perinatal C 2,217	Int J Nurs Stud 2,115	Nur Res 1,748
NUTRITION & DIETETICS	56	7.026	197.542	1,826	2,655	0,472	6,6	Prog Lipid Res 11,194	Annu Rev Nutr 8,689	Am J Clin Nutr 6,603
OBSTETRICS & GINECOLOGY	60	8.164	189.509	1,429	2,110	0,402	6,7	Hum Reprod Update 7,257	Obstet Gynecol 4,282	Menopause 3,672
ONCOLOGY	132	23.183	881.363	2,564	4,551	0,825	5,4	Ca-Cancer J Clin 69,026	Nat Rev Cancer 29,190	Cancer Cell 23,858
OPHTHALMOLOGY	45	7.073	179.507	1,443	2,197	0,378	7,2	Prog Retin Eye Res 7,725	Ophthalmology 4,621	J Vision 3,791
ORTHOPEDICS	48	7.204	176.466	1,294	1,666	0,219	9,1	Osteoarthr Cartilage 3,793	Am J Sport Med 3,397	Spine 2,499
OTORHINOLARYN-GOLOGY	29	4.025	70.820	0,983	1,159	0,158	8,3	JARO-J Assoc Res Oto 2,275	Hearing Res 2,062	Ear Hearing 2,057
PEDIATRICS	78	10.753	236.924	1,258	1,811	0,319	7,1	J Am Acad Child Psy 4,655	Pediatrics 4,473	J Pediatr 4,017
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE	54	8.306	420.928	2,183	4,626	0,949	6,0	Circulation 12,755	Circ Res 9,721	Arterioscl Throm Vas 7,221

TABLA 1 (Continuación)

CATEGORÍAS EN EL JOURNAL CITATION REPORTS-2007 EN BIOMEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD: SUBÁMBITO DE LA MEDICINA CLÍNICA

	REVISTAS	*ARTÍCULOS*	*CITAS*	*FIM*	*FIC*	*IIC*	*VMC*	*1ª REVISTA(FI)*	*2ª REVISTA(FI)*	*3ª REVISTA(FI)*
PSYCHIATRY	94	10.258	406.427	2,157	3,409	0,587	6,9	Arch Gen Psychiat 15,976	Mol Psychiat 10,900	Am J Psychiat 9,127
PUBLIC, ENVIRON-MENTAL &OCCUPA-TIONAL HEALTH	100	11.171	309.667	1,597	2,236	0,488	6,9	Annu Rev Publ Health 8,978	Environ Health Persp 5,636	Epidemiol Rev 5,429
RADIOLOGY,NUCLEAR MEDICINE & MEDICAL IMAGING	87	13.002	363.419	1,625	2,505	0,422	6,4	Hum Brain Mapp 6,151	J Nucl Med 5,915	Radiology 5,561
REHABILITATION	27	2.162	42.080	1,414	1,509	0,355	6,9	Neurorehab Neural Re 3,823	IEEE T Neur Sys Reh 2,489	J Burn Care Rehábil 2,421
RESPIRATORY SYSTEM	34	6.418	220.320	2,210	3,137	0,681	6,3	Am J Resp Crit Care 9,074	Thorax 6,226	Eur Respir J 5,349
RHEUMATOLOGY	23	3.390	102.593	2,189	3,866	0,629	5,6	Arth Rheum/Ar C Res 7,751	Ann Rheum Dis 5,767	Curr Opin Rheumatol 4,805
SPORT SCIENCES	72	5.961	149.107	1,157	1,696	0,320	7,9	Exe632rc Immunol Rev 4,438	J Appl Physiol 3,632	Sports Med 3,619
SUBSTANCE ABUSE	10	1.470	41.129	2,117	2,596	0,487	6,8	Addiction 4,014	Drug Alcohol Depen 3,222	Alcohol Clin Exp Res 3,222 3,175
SURGERY	139	24.637	599.553	1,225	1,912	0,302	7,6	Ann Surg 7,446	Am J Transplant 6,423	Brit J Surg 4,304
TOXICOLOGY	73	7.874	193.395	1,942	2,356	0,422	6,4	Annu Rev Pharmacol 21,696	Crit Rev Toxicol 5,145	Mutat Res-Rev Mutat 4,353
TRANSPLANTATION	21	4.428	97.885	2,300	2,616	0,459	5,0	Am J Transplant 6,423	Cell Transplant 3,871	Biol Blood Marrow Tr 3,797
TROPICAL MEDICINE	14	1.836	36.083	1,279	1,633	0,304	7,7	Malaria J 2,473	Trop Med Int Health 2,466	Am J Trop Med Hyg 2,183
UROLOGY & NEPHROLOGY	55	9.345	239.054	1,926	2,839	0,562	5,7	J Am Soc Nephrol 7,111	J Sex Med 6,199	Eur Urol 5,634
TOTAL 44 CATEGORÍAS	**2166**	**295.692**	**9.156.933**	**73,249**	**113**	**22,451**	**287,7**			
	X= 49	**X= 6720**	**X= 208.112**	**X= 1,664**	**X= 2,558**	**X= 0,510**	**X= 6,538**			

(FI): Factor de impacto
(FIM): Factor de impacto medio
(FIC): Factor de impacto conjunto
(IIC): Índice de inmediatez conjunto
(VMC): Vida media conjunta.
(X): Indica el valor medio global de cada indicador bibliométrico
En negrita se exponen las categorías relacionadas con el área de genética y dismorfología clínica en el subámbito de Medicina Clínica: Toxicology.

(343), lo que sin duda habla de su mayor visibilidad y uso por la comunidad científica. La importancia de valorar distintos indicadores bibliométricos se refleja al comparar las dos revistas con mayor FI: en primer lugar, Ca-Cancer J Clin, cuyo FI es 69,026, pero sólo ha publicado 21 artículos y utilizado un total de 6.021 citas; en segundo lugar New Engl J Med, cuyo FI es 55,589, pero ha publicado 333 artículos y ha utilizado un total de 186.402 citas.

De las 35 revistas españolas incluidas en JCR en el año 2007, 20 corresponden a Biomedicina y Ciencias de la salud: las áreas que más revistas contienen, con cuatro cada una, son farmacología clínica y ciencias neurológicas. En la Tabla 4 se indica la evolución del FI en los últimos tres años de estas 35 revistas, así como otros indicadores bibliométricos de interés. Según se comprueba en la tabla, de las 10 revistas españolas con mayor FI pertenecen al área de la Biomedicina y Ciencias de la Salud y todas ellas están escritas en inglés, salvo tres (Arch Bronconeumol y Med Clin que se publican en español y Rev Esp Cardiol que lo hace en español e inglés).

b) Análisis cienciométrico particular de las categorías temáticas de JCR relacionadas con la genética y dismorfología clínica:

Se detectan tres categorías especialmente relacionadas con la genética y dismorfología clínica: Genetics & Heredity y Developmental Biology en el subámbito de CV y Toxicology en el subámbito de MC.

TABLA 2

CATEGORÍAS EN EL JOURNAL CITATION REPORTS-2007
EN BIOMEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD: SUBÁMBITO DE LAS CIENCIAS DE LA VIDA

	REVISTAS	*ARTÍCULOS*	*CITAS*	*FIM*	*FIC*	*IIC*	*VMC*	*1ª REVISTA(FI)*	*2ª REVISTA(FI)*	*3ª REVISTA(FI)*
ANATOMY & MORPHOLOGY	17	1.486	36.463	1,423	1,792	0,264	8,0	Dev Dynam 3,084	Adv Anat Embryol Cel 2,600	J Anat 2,547
BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY	263	48.051	2.383.087	2,550	4,225	0,812	6,7	Annu Rev Biochem 31,190	Cell 29,887	Nat Med 26,382
BIOPHYSICS	66	11.184	371.487	2,332	3,047	0,547	6,7	Annu Rev Bioph Biom 16,921	Nat Struct Mol Biol 11,502	BBA-Rev Cancer 9,156
CELL BIOLOGY	156	21.226	1.199.167	2,984	5,603	1,092	6,1	Nat Rev Mol Cell Bio 31,921	Cell 29,887	Nat Med 26,382
CHEMISTRY, MEDICINAL	41	8.860	187.782	1,817	2,516	0,428	5,8	Nat Prod Rep 7,667	Med Res Rev 7,264	Curr Med Chem 4,944
DEVELOPMENTAL BIOLOGY	34	3.749	199.213	2,688	4,971	0,973	6,1	Annu Rev Cell Dev Bi 26,576	Gene Dev 15,050	Dev Cell 13,523
ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	92	12.886	519.082	2,566	3,878	0,682	6,2	Endocr Rev 18,493	Cell Metab 17,148	Diabetes 8,261
GENETICS & HEREDITY	132	16.059	675.463	2,595	4,406	0,842	6,0	Nat Genet 25,556	Nat Rev Genet 22,399	Annu Rev Genet 18,302
IMMUNOLOGY	119	18.269	761.918	2,599	4,231	0,844	5,9	Annu Rev Immunol 47,981	Nat Rev Immunol 28,300	Nat Immunol 26,218
MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL	81	10.998	404.101	1,806	3,459	0,670	6,5	Nat Med 26,382	J Clin Invest 16,915	J Exp Med 15,612
MICROBIOLOGY	93	15.398	517.304	2,292	3,319	0,601	6,2	Clin Microbiol Rev 15,764	Nat Rev Microbiol 14,959	Microbiol Mol Biol R 14,629
MICROSCOPY	9	818	19.706	1,644	1,703	0,482	6,8	Histochem Cell Biol 2,893	Ultramicroscopy 1,996	Microsc Microanal 1,941
NEUROSCIENCES	211	28.434	1.246.683	2,402	3,734	0,660	6,8	Annu Rev Neurosci 26,077	Nat Rev Neurosci 24,520	Behav Brain Sci 17,462
PARASITOLOGY	23	3.111	60.185	1,597	2,114	0,455	6,7	Plos Pathog 9,336	Trends Parasitol 4,961	Adv Parasit 4,270
PATHOLOGY	66	6.180	191.773	1,783	2,539	0,400	7,3	Am J Pathol 5,487	J Pathol 5,423	J Neuropath Exp Neur 4,718
PHARMACOLOGY & PHARMACY	205	27.748	753.586	2,066	2,788	0,487	6,2	Nat Rev Drug Discov 23,308	Annu Rev Pharmacol 21,696	Pharmacol Rev 18,823
PHYSIOLOGY	78	10.915	396.863	2,034	3,187	0,662	7,5	Physiol Rev 29,600	Annu Rev Physiol 18,875	Physiology 6,954
REPRODUCTIVE BIOLOGY	25	3.685	112.879	2,370	2,696	0,514	6,3	Hum Reprod Update 7,257	Biol Reprod 3,670	Hum Reprod 3,543
VIROLOGY	25	5.375	195.028	2,810	3,732	0,747	6,2	Rev Med Virol 7,174	AIDS 5,842	J VIROL 5,332
TOTAL 19 CATEGORÍAS	**1736**	**254.432**	**10.231.770**	**42,358**	**63,94**	**12,162**	**124**			
	X= 91	**X= 13.391**	**X= 538.514**	**X= 2,229**	**X=3,365**	**X= 0,640**	**X= 6,526**			

(FI): Factor de impacto
(FIM): Factor de impacto medio
(FIC): Factor de impacto conjunto
(IIC): Índice de inmediatez conjunto
(VMC): Vida media conjunta
(X): Indica el valor medio global de cada indicador bibliométrico
En negrita se exponen las categorías relacionadas con el área de genética y dismorfología clínica en el subámbito de Medicina Clínica: Genetics & Heredity y Developmental Biology.

b.1) En la categoría de Genetics & Heredity cabe destacar los siguientes indicadores bibliométricos, en relación con el conjunto de 19 áreas de CV:

- Engloba 132 revistas biomédicas (puesto 5 en CV), 16.059 artículos (puesto 6 en CV), 675.463 citas (puesto 6 en CV) y FI medio de 2,595 (puesto 5 en CV).
- Clasificación de las 132 revistas en Genetics & Heredity por FI: 44 revistas con FI entre 0-1,999, 47 con FI entre 2-3,999, 30 con FI entre 4-7,999 y 11 con FI≥8. El mayor FI corresponde a Nat Genet (25,556), Nat Rev Genet (22,399) y Annu Rev Genet (18,302).
- El mayor número de artículos publicados en 2007 corresponde a Oncogene (793), Genetics (596) y BMC Geno-

TABLA 3

INDICADORES BIBLIOMÉTRICOS DE LAS 20 REVISTAS CON MAYOR FACTOR DE IMPACTO EN SCIENCE CITATION INDEX – JOURNAL CITATION REPORTS (2007)

Revista	*FI 2007*	*FI 2006/ 2005 / 2004*	*Artículos*	*Citas*	*II*	*VM*
Ca-Cancer J Clin	69,026	63,342 / 49,794 / 44,515	21	6.021	26,238	2,2
New Engl J Med	52,589	51,296 / 44,016 / 38,570	343	186.402	11,962	7,0
Annu Rev Immunol	47,981	47,237 / 47,400 / 52,431	27	15.507	11,111	6,7
Rev Mod Phys	38,403	33,508 / 30,254 / 32,771	33	22.606	6,333	10,0
Nat Rev Mol Cell Bio	31,921	31,354 / 29,852 / 33,170	83	16.584	6,205	4,0
Annu Rev Biochem	31,190	36,525 / 33,456 / 31,530	33	16.587	5,242	9,2
Cell	29,887	29,194 / 29,431 / 28,389	366	136.514	6,402	8,7
Physiol Rev	29,600	31,441 / 28,721 / 33,918	33	17.051	7,212	7,6
Nat Rev Cancer	29,190	31,583 / 31,694 / 36,557	33	17.051	4,450	3,9
Nature	28,751	26,681 / 29,273 / 32,182	841	417.228	7,385	8,0
Lancet	28,638	25,800 / 23,878 / 21,713	305	135.949	8,636	7,7
Nat Rev Immunol	28,300	28,697 / 30,458 / 32,695	83	13.331	5,084	3,7
Nat Med	26,382	28,588 / 28,878 / 31,223	149	45.986	6,342	5,7
Science	26,372	30,028 / 30,927 / 31,853	886	382.472	6,387	8,0
Nat Immunol	26,218	27,956 / 27,011 / 27,586	134	22.562	6,485	4,0
Annu Rev Neurosci	26,077	28,533 / 24,184 / 23,143	22	9.652	2,409	7,1
Nat Genet	25,556	24,176 / 25,797 / 24,695	207	57.100	8,671	6,4
JAMA	25,547	23,175 / 23,494 / 24,831	229	103.620	7,965	6,8
Nat Rev Neurosci	24,520	23,054 / 20,951 / 21,225	74	13.082	3,581	4,2
Cancer Cell	23,858	24,077 / 18,725 / 18,122	78	10.890	5,500	3,5

(FI): Factor de impacto
(II): Índice de inmediatez
(VM): Vida media

mics (467). El mayor número de citas corresponde a Nat Genet (57.100), Oncogene (52.737) y Gene Dev (50.192). Hasta 21 revistas presentan un II > 1, siendo mayor en Nat Genet (8,671), Nat Rev Genet (5,765) y Gene Dev (2,389).

En la Tabla 5 se indican las 10 revistas con mayor FI en el área de Genetics & Heredity, incluyendo la evolución del FI en los últimos tres años, así como otros indicadores bibliométricos de interés.

b.2) En la categoría de Developmetal Biology cabe destacar los siguientes indicadores bibliométricos, en relación con el conjunto de 19 áreas de CV:

- Engloba 37 revistas biomédicas (puesto 14 en CV), 3.749 artículos (puesto 14 en CV), 199.213 citas (puesto 12 en CV) y FI medio de 2,688 (puesto 3 en CV).
- Clasificación de las 37 revistas en Developmental Biology por FI: 13 revistas con FI entre 0-1,999, 17 con FI entre 2-3,999, 4 con FI entre 4-7,999 y 3 con FI≥8. El mayor FI corresponde a Annu Rev Cell Dev Bio (23,545), Gene Dev (14,795) y Dev Cell (12,436).
- El mayor número de artículos publicados en 2007 corresponde a Dev Biol (619), Development (413) y Dev Dynam (331). El mayor número de citas corresponde a Gene Dev (50.192), Development (46.024) y Dev Biol (27.778). Cinco revistas presentan un II > 1.

b.3) En la categoría de Toxicology cabe destacar los siguientes indicadores bibliométricos, en relación con el conjunto de 44 áreas de MC:

- Engloba 73 revistas biomédicas (puesto 10 en MC), 7.874 artículos (puesto 16 en MC), 193.395 citas (puesto 17 en MC) y FI medio de 1,942 (puesto 14 en MC).
- Clasificación de las 73 revistas en Toxicology por FI: 39 revistas con FI entre 0-1,999, 29 con FI entre 2-3,999, 4 con FI entre 4-7,999 y 1 con FII≥8. El mayor FI corresponde a Annu Rev Pharmacol (21,696), Crit Rev Toxicol (5,145) y Mutat Res-Rev Mutat (4,353).
- El mayor número de artículos publicados en 2007 corresponde a Food Chemical Toxicol (374), Environ Toxicol Chem (332) y Toxicology (298). El mayor número de citas corresponde a Environ Toxicol Chem (11.743), Toxicol Appl Pharm (11.598) y Toxicology (8.396). Tres revistas presentan un II > 1.

TABLA 4

INDICADORES BIBLIOMÉTRICOS DE LAS 35 REVISTAS ESPAÑOLAS EN SCIENCE CITATION INDEX – JOURNAL CITATION REPORTS (2007)

Revista	*FI 2007*	*FI 2006/ 2005 / 2004*	*Artículos*	*Citas*	*II*	*VM*
Aids-Rev	3,714	4,002 / - / -	21	498	0,333	3,9
Int J Dev Biol	2,830	3,577 / 2,051 / 1,888	78	2.950	0,385	5,5
Drugs News Perspect	2,721	2,489 / 2,159 / 1,254	50	723	0,100	4,0
Int Microbiol	2,617	2,455 / 1,868 / -	34	616	0,353	4,3
Rev Esp Cardiol	2,207	2,176 / 1,769 / 1,802	105	1.195	0,619	3,7
Histol Histopathol	2,007	2,182 / 2,023 / 1,931	146	2.349	0,397	5,3
Arch Bronconeumol	1,563	1,851 / 1,401 / 0,995	100	827	0,260	3,6
Med Clin-Barcelona	1,337	1,327 / 1,074 / 1,005	192	2.372	0,464	5,3
J Physiol Biochem	1,264	1,362 / 0,934 / 0,758	19	273	0,053	4,2
Drug Today	1,250	1,503 / 1,248 / 0,936	72	703	0,125	4,2
Geol Acta	1,192	- / - /-	26	151	0,462	3,0
Enferm Infec Micro Cl	1,096	1,277 / 0,905 / 1,000	68	644	0,441	4,4
Rev Esp Enferm Dig	1,089	0,909 / 0,535 / 0,593	80	505	0,225	4,7
Sci Mar	0,945	1,005 / 1,036 / 0,527	76	1.457	0,211	6,6
Cienc Tecnol Aliment	0,941	- / - /-	21	80	0,000	-
Rev Mat Iberoam	0,886	0,672 / 0,855 / 0,565	27	578	0,222	9,5
Neurologia	0,828	0,534 / 0,571 / 0,752	96	565	0,208	5,4
Method Find Exp Clin	0,808	0,847 / 0,798 / 0,613	64	872	0,109	7,7
Rev Neurologia	0,736	0,528 / 0,391 / 0,210	235	1.527	0,260	4,9
Rev Clin Esp	0,724	0,430 / 0,273 / 0,287	79	475	0,165	6,7
Ardeola	0,659	0,593 / 0,509 / 0,000	15	257	0,000	7,7
Test	0,634	0,581 / 1,163 / 0,881	24	244	0,083	5,4
World Rabbit Sci	0,574	- / - /-	25	204	0,080	7,8
Publ Mat	0,562	0,422 / 0,659 / 0,241	16	160	0,125	6,4
Nefrologia	0,516	0,609 / 0,466 / 0,390	139	450	0,065	4,4
Drug Future	0,464	0,777 / 0,547 / 0,548	110	44	0,009	4,4
Rev Metal Madrid	0,436	0,457 / 0,414 / 0,798	41	184	0,000	3,4
Collect Math	0,432	- / - /-	19	134	0,053	5,9
Mater Construcc	0,393	0,519 / 0,542 / 0,483	28	113	0,143	4,8
Grasa Aceites	0,319	0,316 / 0,194 / 0,232	48	470	0,021	>10
Actas Esp Psiquiatri	0,316	0,281 / 0,286 / 0,241	53	169	0,019	4,7
Neurocirugía	0,297	0,418 / 0,232 / 0,299	50	136	0,320	4,5
Span J Agric Res	0,278	- / - /-	71	62	0,028	-
An Real Acad Nacl F	0,240	- / - /-	22	28	0,000	-
Afinidad	0,177	0,188 / 0,220 / 0,174	40	168	0,000	8,3

(FI): Factor de impacto
(II): Índice de inmediatez
(VM): Vida media
(-): Indica que no se ha computado ningún valor en el FI en ese año

c) Análisis cienciométrico del ECEMC en la WoK:

El grupo del ECEMC registra un total de 111 documentos en la WoK. Destacamos los siguientes aspectos:

- Tipos de documentos: 71 artículos, 24 cartas al director, 11 abstracts a congresos y 5 revisiones.
- Coautorías: ML Martínez-Frías (111 documentos), E Bermejo (52), E Rodríguez-Pinilla (41), L Rodríguez (20), JL Frías (14). Los coautores destacados como colaboradores externos del ECEMC (con 4 coautorías cada uno) son: V Felix, A Sanchís y A García.
- Año de publicación: distribuidos entre 1998 y 2009. Por número de documentos: 15 en 2005, 14 en 1998, 13 en 2008, 12 en 2000, 12 en 2007, 8 en 1999, 8 en 2003, 7 en 2001, 7 en 2002, 7 en 2004, 5 en 2006 y 3 en 2009.
- Lenguaje de publicación: inglés (94) y español (17).

TABLA 5

INDICADORES BIBLIOMÉTRICOS DE LAS 10 REVISTAS CON MAYOR FACTOR DE IMPACTO EN EL ÁREA DE GENETICS & HEREDITY

REVISTA	*FI 2007*	*FI 2006/ 2005 / 2004*	*ARTÍCULOS*	*CITAS*	*II*	*VM*
Nat Genet	25,556	24,576 / 25,797 /24,695	207	57.100	8,671	6,4
Nat Rev Genet	22,399	22,947 / 19,211 /21,329	81	10.943	5,765	3,8
Annu Rev Genet	18,302	19,098 / 13,959 /11,304	22	4.889	0,318	7,0
Trends Ecol Evol	14,797	14,125 / 14,864 /12,938	89	15.166	1,596	6,9
Gene Dev	14,795	15,050 / 15,610 /16,385	298	50.192	2,389	6,9
Genome Res	11,224	10,256 / 10,139 /10,382	197	18.495	1,858	4,6
Am J Hum Genet	11,092	12,629 / 12,649 /12,340	222	31.921	2,311	6,5
Annu Rev Genom Hum G	10,722	10,771 / 10,094 /8,581	16	1.328	0,688	4,2
Curr Opin Genet Dev	10,150	10,006 / 9,301 /11,580	78	7.620	1,436	5,3
Trends Genet	9,729	9,950 / 12,047 / 14,643	102	10.104	1,657	5,7

(FI): Factor de impacto
(II): Índice de inmediatez
(VM): Vida media
(-): Indica que no se ha computado ningún valor en el FI en ese año

TABLA 6

INDICADORES BIBLIOMÉTRICOS DE LAS 10 REVISTAS CON MAYOR FACTOR DE IMPACTO EN EL ÁREA DE DEVELOPMENTAL BIOLOGY

REVISTA	*FI 2007*	*ARTÍCULOS*	*CITAS*	*II*	*VM*
Annu Rev Cell Dev Bi	23,545	25	7.867	1,320	6,7
Gene Dev	14,795	298	50.192	2,389	6,9
Dev Cell	12,436	135	10.735	3,037	3,7
Development	7,293	413	46.024	1,462	7,3
Semin Cell Dev Biol	6,482	88	3.088	0,761	3,9
Dev Biol	4,714	619	27.778	0,956	7,1
Curr Top Dev Biol	4,615	16	1.414	2,812	4,0
Evol Dev	3,733	52	1.306	0,731	4,2
Int J Dev Neurosci	3,608	68	1.984	0,250	7,1
J Exp Zool Part B	3,578	64	586	0,516	2,7

(FI): Factor de impacto
(II): Índice de inmediatez
(VM): Vida media
(-): Indica que no se ha computado ningún valor en el FI en ese año

- Revistas de publicación, distribuidas en distintas categorías temáticas, principalmente en relación con las categorías previamente analizadas (en paréntesis el FI correspondiente a 2007).
  - Genetics & Heredity: 52 artículos en Am J Med Genet A (2,440; antes de 2003 la denominación de la revista era Am J Med Genet), 3 en J Med Genet (5,535), 2 en Clin Dismorphol (0,523), 1 en Ann Hum Genet (2,307), 1 en Chromosome Res (3,469), 1 en Clin Genet (3,181), 1 en Eur J Hum Genet (4,003) y 1 en Nat Genet (25,556).
  - Devopmental Biology: 15 en Birth Defects Res A (1,908; 11 de estos artículos publicados con el nombre anterior de la revista, Teratology) y 1 en Dev Dell (12,436).
  - Toxicology: 2 en Drug Safety (3,536).
  - De las restantes categorías destacamos Medicine General & Internal (con 17 artículos en Med Clin, 1 en BMJ y 1 en Lancet) y Pediatrics (con 2 artículos en Pediatrics y 2 en J Pediatr).
  - Del total de 111 artículos, 80 recibieron alguna cita dentro del repertorio de revistas de SCI-JCR. Los artículos

TABLA 7

INDICADORES BIBLIOMÉTRICOS DE LAS 10 REVISTAS CON MAYOR FACTOR DE IMPACTO EN EL ÁREA DE TOXICOLOGY

REVISTA	*FI 2007*	*ARTÍCULOS*	*CITAS*	*II*	*VM*
Annu Rev Pharmacol	21,696	24	6.262	8,333	6,9
Crit Rev Toxicol	5,145	29	1.958	0,448	9,5
Mutat Res-Rev Mutat	4,353	14	1.563	0,643	5,7
Mutat Res-Fund Mol M	4,159	170	7.239	0,994	5,4
DNA Repair	4,018	172	3.041	1,029	3,2
Toxicol Appl Pharm	3,846	286	11.598	0,367	8,2
Toxicol Sci	3,814	297	7.882	0,586	4,3
Drugs	3,726	165	7.853	0,745	7,1
Drugs Safety	3,536	88	2.850	0,636	6,2
Chem Res Toxicol	3,551	229	8.084	0,555	6,5

(FI): Factor de impacto
(II): Índice de inmediatez
(VM): Vida media
(-): Indica que no se ha computado ningún valor en el FI en ese año

que recibieron mayor número de citas se exponen en la tabla 8.

Discusión

Los resultados expuestos en este estudio (tablas 1 a 7) indican claramente la complejidad del abordaje cienciométrico de las revistas en Biomedicina y Ciencias de la Salud. El número de revistas, artículos y citas en cada una de las 63 categorías temáticas son un claro exponente del concepto de "infoxicación" en la ciencia actual: el riesgo de intoxicación por exceso de información. El problema, como es conocido, es cómo gestionar este exceso de información científica y poder transformarla en conocimiento y el conocimiento en acción y mejora en la práctica clínica.

Cada una de las 63 categorías temáticas en Biomedicina y Ciencias de la Salud (y, por extensión de las 171 categorías temáticas de la WoK) presenta peculiaridades propias del área científica y de la dinámica de los investigadores que la constituyen. Así, es patente la marcada diferencia en los indicadores cienciométricos de las categorías temáticas en el subámbito de MC (esencialmente "clínica") y de CV (esencialmente "básica"). Globalmente, el subámbito de CV presenta mayor número de revistas, artículos, citas y FI medio.

Nuestro estudio confirma que las revistas biomédicas en genética y dismorfología clínica ocupan un destacado lugar en JCR-SCI, tanto desde el punto de vista cuantitativo (número de revistas) como cualitativo (FI y otros indicadores bibliométricos). En el área de genética y dismorfología clínica encontramos un amplio abanico de revistas biomédicas distribuidas en, al menos, tres categorías temáticas: Genetics & Heredity, Developmental Biology (en el subámbito de CV) y Toxicology (en el subámbito de MC). En este sentido, destacamos el área de Genetics & Heredity: las 132 revistas de esta categoría temática están bien relacionadas con la genética y dismorfología clínica y en los indicadores bibliométricos analizados ocupa el quinto o sexto puesto dentro de las 19 categorías temáticas del subámbito de CV en Biomedicina y Ciencias de la Salud en el año 2007 (Tabla 2), lo que habla de su importancia en el mundo de la ciencia e investigación. Sin embargo, en las categorías temáticas Developmental Biology y Toxicology (que engloban 37 y 73 revistas, respectivamente), no todas las revistas tienen una clara vinculación con el área de genética y dismorfología clínica.

Los datos obtenidos de la WoK sobre las publicaciones del ECEMC confirman la importante contribución científica de este grupo: 111 artículos en revistas del repertorio de JCR en la última década, la mayoría en las categorías de Genetics & Heredity y Developmental Biology y con un FI ≥2. Los resultados obtenidos sobre el ECEMC son un fiel reflejo de las posibilidades de la WoK, no sólo para conocer los datos cienciométricos de las revistas biomédicas, sino también para conocer la dinámica de los autores, de un grupo de trabajo o, incluso, de una sociedad científica[14].

La cienciometría sigue ajustes y leyes matemáticas, algunas bien conocidas: ley de Bradford (las revistas se distribuyen en zonas concéntricas de productividad decreciente en relación con una determinada materia científica), ley de Lotka (respecto a la productividad sesgada de los autores y que postula que el número de científicos que publican

TABLA 8

ARTÍCULOS DEL ECEMC QUE HAN RECIBIDO MAYOR NÚMERO DE CITAS EN SCI-JCR

Rodriguez-Pinilla, E; Martinez-Frias, ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: A case-control study. Teratology. 1998; 58: 2-5 (ha recibido 81 citas)

Wilcken, B; Bamforth, F; Li, Z, et al. 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. 2003; 40: 619-25 (ha recibido 76 citas)

Martinez-Frias, ML; Frias, JL; Opitz, JM. Errors of morphogenesis and developmental field theory. Am J Med Genet. 1998; 76: 291-6 (ha recibido 70 citas)

Bermejo, E; Martinez-Frias, ML. Congenital eye malformations: Clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. Am J Med Genet. 1998; 75: 497-504 (ha recibido 52 citas)

Martinez-Frias, ML; Bermejo, E; Rodriguez-Pinilla, E, et al. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. Am J Med Genet. 1998; 78: 140-5 (ha recibido 45 citas)

Crow, YJ; Leitch, A; Hayward, BE, et al. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutieres syndrome and mimic congenital viral brain infection. Nat Genet. 2006; 38: 910-6 (ha recibido 40 citas)

Martinez-Frias, ML; Bermejo, E; Rodriguez-Pinilla, E, et al. Exstrophy of the cloaca and exstrophy of the bladder: Two different expressions of a primary developmental field defect. Am J Med Genet. 2001; 99: 261-9 (ha recibido 40 citas)

Martinez-Frias, ML; Frias, JL. VACTERL as primary, polytopic developmental field defects. Am J Med Genet. 1999; 83: 13-6 (ha recibido 32 citas)

Wang, R; Martinez-Frias, ML; Graham, JM. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: A case-based and case-control approach. J Pediatrics. 2002; 141: 611-7 (ha recibido 26 citas)

Martinez-Frias, ML; Rodriguez-Pinilla, E; Bermejo, E, et al. Prenatal exposure to sex hormones: A case-control study. Teratology. 1998; 57: 8-12 (ha recibido 25 citas)

Martinez-Frias, ML; Bermejo, E; Rodriguez-Pinilla, E, et al. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: A case-control study. Birth Defects Res A. 2004; 70: 194-200 (ha recibido 21 citas)

Rodriguez-Pinilla, E; Arroyo, I; Fondevilla, J, et al. Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: A case-control study. Am J Med Genet. 2000; 90: 376-81 (ha recibido 21 citas)

n trabajos en su vida es proporcional a *1/n2*), ley de Price (sobre el número de referencias científicas), etcétera[15].

La cienciometría debe considerar su multidimensionalidad, y no basarse en ningún caso en el cálculo del FI. El "impacto" tiene que ir precedido de la "calidad" e "importancia" de la investigación. Y, sobre todo, de la coherencia de la evaluación. Si hemos de evaluar a los médicos e investigadores, conviene realizarlo en base a criterios multidimensionales, evitando la "impactolatría"; es decir, el culto o adoración incontinente al FI como si se tratara de la panacea de la evaluación en ciencia. La "impactolatría" conlleva una práctica simplista en la que se presupone que el FI de la revista es indicativo de la calidad o importancia de la investigación científica concreta y, por extensión, de los autores de ésta[16,17]. Es necesario que todos (pero, principalmente las instituciones que evalúan a los médicos y/o científicos) conozcamos las debilidades y fortalezas del FI, así las amenazas que implica un mal uso y/o abuso del mismo y la oportunidad que surge de utilizarlo con coherencia como un indicador más (nunca el único) dentro de la multidimensionalidad de la cienciometría. Conviene evitar las dos variantes extremas de la "impactolatría": la "impactofilia" y la "impactofobia", ambas no deseables [18-21].

- Se entiende por "impactofilia" la extrema obsesión por orientar las publicaciones a revistas con FI, en busca de la mayor visibilidad internacional, criterio lícito y deseable, pero que en ese contexto lleva a no valorar en su justa medida la publicación de calidad e importancia realizada en revistas no incluidas en JCR-SCI y que presenta valor añadido en la formación e información del profesional. Dado que JCR-SCI está dominado por las revistas de habla inglesa, se penaliza la publicación de calidad en español y a los investigadores que publican en nuestro idioma. Porque son pocas las revistas españolas de Biomedicina y Ciencias de la Salud en SCI-JCR (20 en el año 2007, sobre un total de 6.426 revistas volcadas en ese año en el repertorio) y con factores de impacto generalmente bajos (oscilan en 2007 entre 3,714 de Aids-Rev y 0,297 de Neurocirugía).
- Se entiende por "impactofobia" la posición extrema, que consiste en descalificar este consagrado indicador bibliométrico, dar más peso a las limitaciones (bien reco-

nocidas) que a las bondades del FI y no tener en cuenta su contribución (que la tiene y mucha) a la búsqueda de la calidad de la publicación. La "impactofobia" puede ser un mecanismo defensivo y la excusa de un bajo perfil científico e investigador.

Resulta absurdo pensar que toda la calidad, importancia e impacto científico de una publicación pueda resumirse en una simple cifra [21,22]. Remarcamos la importancia de evaluar la ciencia (y a los científicos) en base a indicadores cienciométricos multidimensionales utilizados con rigurosidad por especialistas de esta materia, y conocedores de sus ventajas y limitaciones. Ya incluso, el alcance del análisis de citas –incluido el concepto de FI– puede cambiar en los próximos años debido a la aparición de competidores del hasta ahora monopolio de Thompson–ISI; tal sería el caso de Google Scholar o de Scopus de Elsevier, iniciativas que ofrecen recuentos alternativos de citas que, lógicamente, no coinciden con los de la particular estrategia de Thompson-ISI. Y más allá aún, en el mundo hipertextual de la Word Wide Web, ya se empieza a utilizar el factor de impacto Web[15]. Hay que estar atento a las revoluciones ya en marcha de las publicaciones biomédicas (la revolución del conocimiento, la revolución de la medicina basada en la evidencia, la revolución de la red, la revolución del acceso abierto y la revolución de las bibliotecas, entre otras)[22] y que tienen un punto común de encuentro en las nuevas tecnologías de información. De esta forma, a los clásicos indicadores bibliométricos deberemos ir adaptando en el futuro los indicadores cibermétricos. Asimismo, en la actualidad se están imponiendo diversos estimadores alternativos como el estudio del "impacto social", que analiza la influencia directa de las publicaciones en la mejora de la salud de la población.

Referencias

1. Camí J. Evaluación de la investigación biomédica. Med Clin (Barc). 2001; 117: 510-513.
2. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica. (I) Usos y abusos de la bibliometría. Med Clín (Barc). 1992; 98:64-68.
3. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica. (II) La comunicación científica en las distintas áreas de las ciencias médicas. Med Clín (Barc). 1992; 98:101-106.
4. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica. (III) Los indicadores de producción, circulación y dispersión, consumo de la información y repercusión. Med Clín (Barc). 1992; 98:142-148.
5. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica. (IV) La aplicación de los indicadores. Med Clín (Barc). 1992; 98:384-388.
6. González de Dios J, Moya M, Mateos MA. Indicadores bibliométricos: características y limitaciones en el análisis de la actividad científica. An Esp Pediatr. 1997; 47: 235-244.
7. Bordons M, Zulueta MA. Evaluación de la actividad científica a través de indicadores bibliométricos. Rev Esp Cardiol. 1999; 52: 790-800.
8. Camí J, Fernández MT, Gómez-Caridad I. La producción científica española en biomedicina y salud. Un estudio a través de Science Citation Index (1986-1989). Med Clin (Barc). 1993; 101: 721-731.
9. Camí J, Zulueta MA, Fernández MT, Gómez I. Producción científica española en biomedicina y ciencias de la salud durante el periodo 1990-1993 (Science Citation Index y Social Citation Index) y comparación con el período 1986-1989. Med Clin (Barc). 1997; 109: 481-496.
10. Camí J, Suñén E, Carbó JM, Coma L. Producción científica española en biomedicina y ciencias de la salud (1994-2000). Informe del Instituto de Salud Carlos III-Fondo de Investigación Sanitaria. Disponible en: http://bibliometria.prbb.org/mapa-biomedico2000.
11. Camí J, Suñén-Piñol E, Méndez-Vásquez RI. Mapa bibliométrico de España 1994-2002: biomedicina y ciencias de la salud. Med Clin (Barc). 2005; 124: 93-101.
12. Méndez-Vásquez RI, Suñén-Pinyol E, Cervelló R, Camí J. Mapa bibliométrico de España 1996-2004: biomedicina y ciencias de la salud. Med Clin (Barc). 2008; 130: 246-253.
13. Camí J. Impactolatría: diagnóstico y tratamiento. Med Clin (Barc). 1997; 109: 515-524.
14. González de Dios J, Valderrama JC, Bolaños M, Navarro C, Aleixandre R. La Web of Knowledge como herramienta para realizar una aproximación al "impacto" del área de investigación neonatológica en España. Acta Pediatr Esp. 2009; 67: 6-33.
15. González de Dios J, Aleixandre R. Evaluación de la investigación en Biomedicina y Ciencias de la Salud. Indicadores bibliométricos y cienciométricos. Bol Pediatr. 2007; 47: 92-110.
16. Saha S. Impact factor: a valid measure of journal quality ?. J Med Libr Assoc. 2003; 91: 42-46.
17. De Granda Orive JI. Reflections on the impact factor. Arch Bronconeumol. 2003; 39: 409-417.
18. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Imaptología, impactitis, impatoterapia. Rev Esp Cardiol. 2005; 58: 1239-1245.
19. Coelho PMZ, Antunes CMF, Costa HMA, Kroon EG, Sousa Lima MC, Linardi PM. The use and misuse of the "impact factor" as a parameter for evaluation of scientific publication quality: a proposal to rationalize its application. Braz J Med Biol Res. 2003; 36: 1605-1612.
20. Aleixandre R, Valderrama JC, González de Dios J, de Granda JI, Miguel A. El factor de impacto. Un polémico indicador de calidad científica. Rev Esp Econ Salud. 2004; 3: 242-249.
21. Aleixandre Benavent R, Valderrama Zurián JC, González Alcaide G. El factor de impacto de las revistas científicas: limitaciones e indicadores alternativos. El profesional de la información. 2007; 16: 4-11.
22. González de Dios J, Pérez-Sempere A, Aleixandre R. Las publicaciones biomédicas en España a debate (II): las "revoluciones" pendientes y su aplicación a las revistas neurológicas. Rev Neurol. 2007; 44: 101-112.

VII.
OTROS ASPECTOS

HOT SPOTS
(INVESTIGACIONES IMPORTANTES)

1. ¿Se podrá evitar la transmisión de las enfermedades mitocondriales?

Mitocondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells.

En el número del día 17 de Septiembre de la revista Nature [2009;461:367-372], Tachibana y cols., publican un trabajo en el que muestran una nueva técnica para reproducción asistida, que resuelve la mayoría de los problemas que existen para realizar una eficiente eliminación del riesgo de transmisión de enfermedades mitocondriales con fecundación *in vitro* (FIV). El procedimiento consiste básicamente en extraer sólo el material genético del núcleo de un oocito sin incluir mitocondrias y transferirlo a un oocito que previamente se ha enucleado. Aunque este proceso, y otros similares, ya se han usado con anterioridad, no han sido eficaces, en gran parte debido a las dificultades tecnológicas, pero también a la estructura que tiene el ADN en el oocito maduro. En éste, el material genético se encuentra parado en metafase II, constituyendo un sistema formado por el huso acromático con los cromosomas unidos al mismo y sin membrana nuclear. Por ello, era muy difícil extraer sólo el complejo huso-cromosomas (CHC) sin dañarlo y sin incluir mitocondrias.

Lo que han hecho Tachibana y cols., es desarrollar una nueva técnica que permite extraer el CHC sin dañarlo, incluyendo parte de la membrana celular y una pequeña porción de citoplasma, pero sin mitocondrias. Esta estructura se llama carioplasto, mientras que el citoplasma sin el núcleo es llamado citoplasto. Estos autores, también han desarrollado un sistema para obtener una correcta fusión del carioplasto (sin mitocondrias) con un citoplasto con las mitocondrias. Para confirmar su eficacia estos autores han implantado embriones obtenidos con esta técnica en monos hembra (*Maccaca mulatta*). De nueve hembras a las que se transfirieron embriones, en tres se logró la gestación y los tres monos que nacieron, hasta la fecha de la publicación, eran sanos. Más aún, les hicieron test genéticos y pudieron comprobar que el genoma nuclear procedía del carioblasto, mientras que el mitocondrial procedía de las mitocondrias del citoplasto de una hembra sana, probando así el éxito de la técnica.

Aunque aún quedan muchos aspectos por resolver antes de que una técnica similar pueda ser aplicable a los seres humanos, no cabe duda de que representa un avance en la búsqueda de una vía para prevenir la transmisión de las enfermedades mitocondriales. No podemos olvidar que éstas son muy frecuentes (alrededor de 1/200 recién nacidos son portadores de alguna de las mutaciones mitocondriales más frecuentes)[1]. No obstante, también conllevará otros aspectos tanto prácticos, como médicos, de seguridad,…que habrá que discutir y resolver. Entre otras cosas, porque entre los monos y el hombre hay una gran distancia, y porque se necesitaría obtener embriones humanos sólo para investigación, lo que implicaría un debate ético y moral[2].

1. Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease. Nat Rev Genet. 2005;6:389-402. Review.
2. Editorial.The ethics of egg manipulation. Nature 2009;460:1057.

2. Mecanismos de reprogramación epigenética neonatal

En el Boletín del ECEMC del año 2004, destacamos en esta sección (Págs.104-105) un trabajo de experimentación en ratas en el que se mostraba que durante la primera semana de vida, se producían cambios epigenéticos en el promotor del gen receptor de glucocorticoides (en inglés, GR) que está activado en el hipocampo. Estos cambios se inducían cuando las madres cuidaban a su camada, y limpiaban, lamían y atendían a las crías continuamente; en cambio, no se producían en los hijos de otras ratas que no cuidaban a sus hijos durante esta primera semana. Ese resumen lo finalizábamos comentando que estos trabajos de experimentación mostraban aspectos biológicos generales, por lo que no debían pasar desapercibidos para los profesionales del área biomédica.

Desde entonces, se ha publicado una gran cantidad de artículos en animales de experimentación (esencialmente en ratas) abundando en esos aspectos. Además, también en el ser humano se han empezado a publicar resultados de los estudios sobre la relación entre el ambiente de los primeros años de vida de los niños, con alteraciones de los mecanismos epigenéticos que modifican la respuesta del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y sus efectos. De ellos, voy

a destacar uno publicado este mismo año, y recomendar la lectura a los interesados en esta área de dos recientes revisiones sobre estos aspectos y sus bases biológicas.

Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associated with childhood abuse.

En el número de Marzo de la revista Nature Neuroscience [2009;12:342-348], McGowan y cols., publican los resultados de un trabajo en el que analizan la relación entre modificaciones epigenéticas en el GR y abusos durante la infancia y sus efectos. Para el enfoque del trabajo partieron de dos tipos de información previa: primero, los resultados obtenidos en ratas mostrando cómo el cuidado materno de las crías durante la primera semana de vida, influye en la función del eje HHA a través de modificaciones epigenéticas. Segundo, algunos estudios sobre el ser humano que mostraban que la disfunción familiar y los abusos durante la infancia, alteraban la respuesta del eje HHA al estrés, dando lugar a diferentes tipos de psicopatologías.

Estos autores analizan el gen *NR3C1* (*neuron-specific glucocorticoid receptor promoter*) humano (que corresponde al estudiado en las ratas), en muestras de hipocampo obtenidas de tres grupos de personas: a) personas que se habían suicidado y tenían una historia de abusos (de todo tipo) durante la infancia; b) personas que se habían suicidado pero no habían sufrido abusos en su infancia; c) personas que habían muerto por otras causas (controles). Los resultados mostraron claras diferencias entre el grupo que había sufrido abusos en relación con los otros dos grupos, que no diferían entre sí. Todos los resultados mostraron diferencias en cuanto que existía una mayor metilación en el exón 1 del gen *NR3C1* en las personas que se suicidaron y sufrieron abusos. Los autores concluyen que sus observaciones son equivalentes a los resultados obtenidos en las ratas, lo que sugiere que el cuidado de los padres durante el periodo neonatal y primera infancia, influye en la regulación epigenética sobre la expresión del receptor de glucocorticoides en el hipocampo.

He resaltado este artículo porque subraya la importancia de que se establezca una estrecha relación entre los padres y el recién nacido desde el mismo momento del parto. Por ello, los recién nacidos sólo se deberían separar de los padres tras el parto, cuando la situación clínica del recién nacido y/o de la madre lo requiera. Incluso, en esta circunstancia, se debería dejar a los padres que visiten a su hijo lo más frecuentemente posible, para que lo puedan tocar, acariciar y, si es posible tenerlo en sus brazos.

M.L. Martínez-Frías
Editora

TRABAJOS DE LECTURA RECOMENDADA

Los resultados que se vienen observando en cuanto a la relación entre los padres y el recién nacido, junto con el conocimiento creciente sobre el desarrollo funcional y las modificaciones epigenéticas del cerebro humano, me lleva a recomendar la lectura de los siguientes artículos de revisión:

1. **Champagne FA, Curly JP.** Epigenetic Mechanisms mediating the long-term effects of Maternal Care on development. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2009;33:593-600.

2. **Keverne EB, Curly JP.** Epigenetics, brain evolution and behaviour. Frontiers in Neuroendocrinology. 2008;29:398-412. Review.

Trabajos realizados por el Grupo del ECEMC, que se recomiendan:

1. **Martínez-Frías ML.** Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? J Med Genet. 2009 Sep 15. [Epub ahead of print]

2. **Martínez-Frías ML.** Conjoined twins presenting with different sex: description of a second case that truly represents the earliest historical evidence in humans. Am J Med Genet A. 2009 Jul;149A(7):1595-1596.

3. **Martínez-Frías ML.** Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. Neurology. 2009 Jun 9;72(23):2054-2055; author reply 2055.

4. **Rodríguez L, Martínez-Fernández ML, Aceña MI, López Mendoza S, Martín Fumero L, Rodríguez de Alba M, Gallego-Merlo J, Martínez-Frías ML.** Dicentric inverted duplication of entire 4p arm with no apparent deletion and internal placing of the (-TTAGGG-)n sequence: description of the first patient. Am J Med Genet A. 2009 May;149A(5):1058-1061.

5. **Martínez-Frías ML; ECEMC Working Group.** Epidemiology of acephalus/acardius monozygotic twins: new insights into an epigenetic causal hypothesis. Am J Med Genet A. 2009 Feb 15;149A(4):640-649.

NOTICIAS DEL ECEMC

— Se ha organizado la **"2ª Jornada de Prevención de defectos congénitos: Nuevos conocimientos sobre el funcionamiento del genoma y su aplicación para la prevención en la práctica clínica"**, con la participación de investigadores del ECEMC. La jornada se celebró en Valladolid, en 2 ediciones, una que tuvo lugar el 21 de mayo y otra el 4 de junio de 2009. Dicha jornada estaba dirigida a profesionales sanitarios y se encuentra incluida dentro del Plan Estratégico de Formación Continuada de la Junta de Castilla y León, en colaboración con el Sacyl.

— Se ha celebrado el **"Curso de Actualización sobre Defectos Congénitos"**, también con la participación de investigadores del ECEMC. Dicho curso, que estaba dirigido a profesionales sanitarios, tuvo lugar en Talavera de la Reina (Toledo) el día 24 de junio de 2009, y fue organizado por el Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, habiendo sido acreditado por la Comisión de Formación Continuada del SNS con 1,3 créditos (Expte. P2009.0196)

OTRAS NOTICIAS DE INTERÉS

El Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia ha elaborado el **Informe técnico en Pediatría sobre la gripe pandémica A (H1N1)**, que ya se encuentra colgado en la Web de la Asociación Española de Pediatría (AEP): http://www.aeped.es/gripe/. Dicho informe está avalado por: la AEP, la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) y la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP).

FUNDACIÓN 1000 SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS

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

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

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

HÁGASE SOCIO DE LA FUNDACIÓN 1000 SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS

FUNDACIÓN 1000 *sobre defectos congénitos*

ORDEN BANCARIA PARA COLABORAR CON LA FUNDACIÓN 1000 SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS

Sr. Director del Banco/Caja ....
Le ruego abone la cantidad que les indico en este impreso de domiciliación a la cuenta abajo especificada, y con cargo a mi cuenta número:

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

INGRESAR en: FUNDACIÓN 1000.

En **cualquier oficina del BSCH, en la cuenta 1010-3 de la Sucursal 0001.**
Si desea hacerlo **desde su Banco o Caja:**

- BSCH: Cta. 0049-4685-04-2793012120
c/ Hilarión Eslava, 26. 28015 - Madrid.

- CAJA MADRID: 2038-1976-10-6000065961
c/ Hilarión Eslava, 47. 28015 - Madrid.

CANTIDAD A INGRESAR

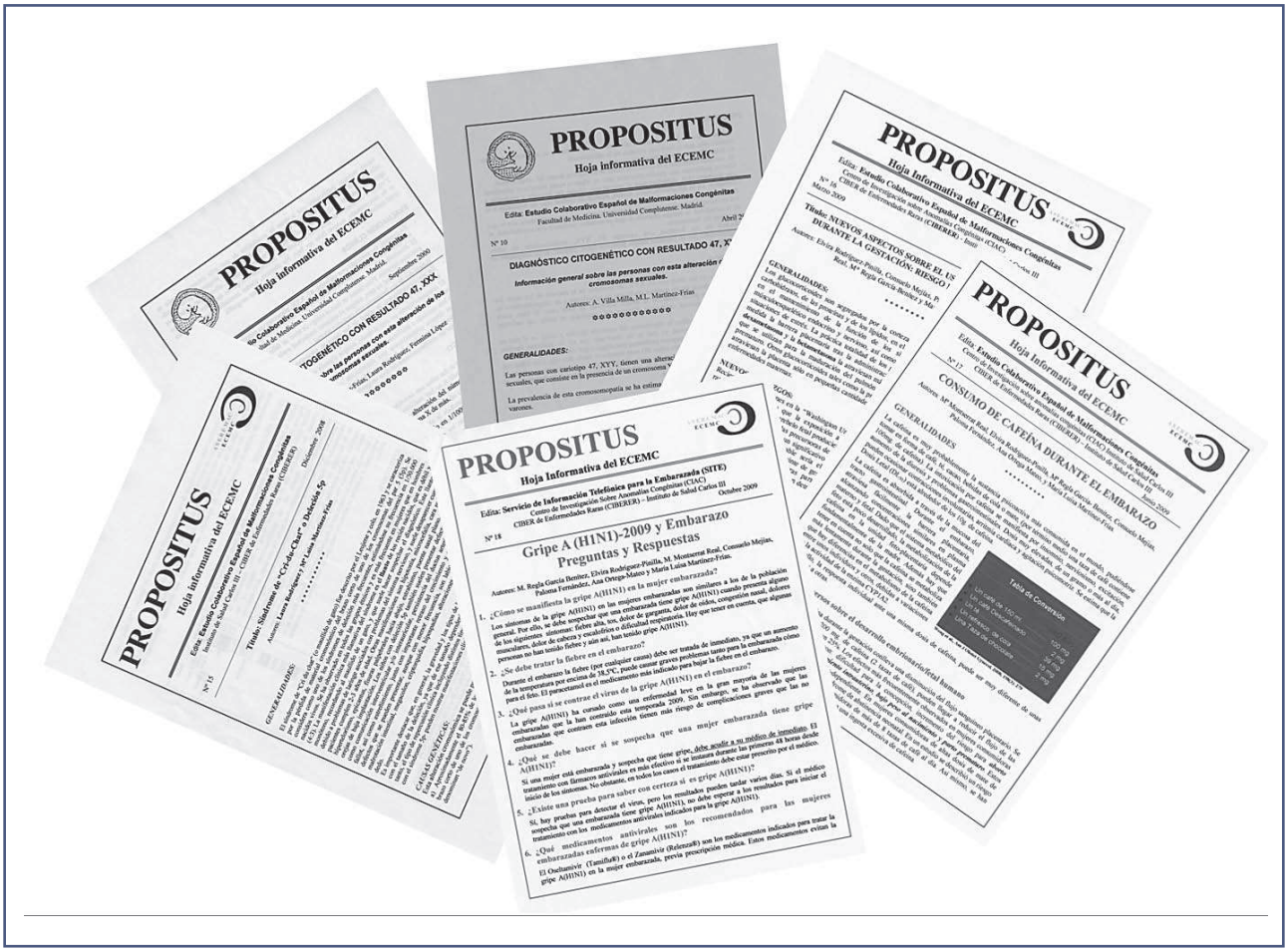
Colaborador de la FUNDACIÓN 1000 (entre 6 y 100 euros): ..... Euros al año
Protector (entre 101 y 600 euros): ..... Euros al año
Patrocinador (más de 600 euros): ..... Euros al año
Amigo ..... Euros por una sola vez

Atentamente (Firma)

En caso de abonos anuales, indicar el mes en que debe efectuarse el cobro: .....
Nombre y apellidos o razón social: .....
N.I.F./C.I.F.: .....
Dirección: .....
Población: ..... Provincia: .....
Código postal: .....
Tel.: (.....) ..... FAX.: (.....) .....

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

PROPOSITUS (HOJA INFORMATIVA DEL ECEMC)



PROPOSITUS DISPONIBLES:

PROPOSITUS Nº 10:
Diagnóstico citogenetico con resultado 47, XYY

PROPOSITUS Nº 11:
Diagnóstico citogenetico con resultado 47, XXX

PROPOSITUS Nº 15:
Síndrome de "Cri-du-Chat" o Deleción 5p

PROPOSITUS Nº 16:
Nuevos Aspectos sobre el uso de Glucocorticoides durante la gestación: riesgo fetal y uso racional

PROPOSITUS Nº 17:
Consumo de Cafeína durante el embarazo

PROPOSITUS Nº 18:
Gripe A (H1N1)-2009 y Embarazo. Preguntas y Respuestas

Nota:

Si lo desea puede solicitar los originales poniéndose en contacto con nosotros a través del teléfono 91 8222424 o en la siguiente dirección: CIAC, Instituto de Salud Carlos III, C/ Sinesio Delgado nº 6, Pabellón 3, 28029 Madrid

VIII.
PUBLICACIONES DEL ECEMC
2007-2009

PUBLICACIONES DEL ECEMC 2007 - 2009

Las publicaciones han sido agrupadas en apartados temáticos y, dentro de cada apartado, han sido ordenadas por año de publicación, y orden alfabético de primeros autores, separando las publicaciones en español y las publicaciones en inglés. Las publicaciones de años anteriores se pueden consultar en los Boletines publicados en 2000, 2002 y 2004-2008.

I. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICOS:

En Español

Arroyo Carrera I. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,6:2-11. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

Cuevas Catalina L, Aparicio Lozano P, Arroyo Carrera I, Ayala Garcés A, Blanco García M, Burón Martínez E, Centeno Malfaz F, Félix Rodríguez V, García García A, García Vicent C, Hernández Ramón F, Lara Palma A, López Mendoza S, López Soler JA, Marco Pérez JJ, Martín Sanz F, Mayoral González B, Mestre Ricote JL, Nieto Conde MC, Oliván del Cacho MJ, Paisán Grisolía L, Peñas Valiente A, Rodríguez Leal A, Sanchis Calvo A, Vázquez García S, Vizcaíno Díaz C, Mendioroz Peña J, Bermejo Sánchez E. Síndromes muy poco frecuentes. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,6:36-42. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2008;V,7:28-47. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf

Mendioroz J, Bermejo E. Anomalía de Duane: Descripción y Guía Anticipatoria. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2008;V,7:14-21. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf

Mendioroz J, Bermejo E, Marshall JD, Naggert JK, Collin GB, Martínez-Frías ML. Presentación de un caso con síndrome de Alström: Aspectos clínicos, moleculares y guías diagnósticas y anticipatorias. Med Clin (Barc) 2008;131,19:741-746.

En Inglés

Galán-Gómez E, Sánchez EB, Arias-Castro S, Cardesa-García JJ. Intrauterine growth retardation, duodenal and extrahepatic biliary atresia, hypoplastic pancreas and other intestinal anomalies: further evidence of the Martínez-Frías syndrome. Eur J Med Gene 2007;50,2:144-148.

Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE, **Martínez-Frías ML, Bermejo E**, Marengo L, Kucik J, Siffel C, Halliday J, Gatt M, Annerèn G, Bianchi F, Canessa MA, Danderfer R, de Walle H, Harris J, Li Z, Lowry RB, McDonell R, Merlob P, Metneki J, Mutchinick O, Robert-Gnansia E, Scarano G, Sipek A, Pötzsch S, Szabova E, Yevtushok L. Gastroschisis and associated defects: An international study. Am J Med Genet Part A 2007;143A:660-671.

Rittler M, López-Camelo JS, Castilla EE, **Bermejo E**, Cocchi G, Correa A, Csaky-Szunyogh M, Danderfer R, De Vigan C, De Walle H, da Graça Dutra M, Hirahara F, **Martínez-Frías ML**, Merlob P, Mutchinick O, Ritvanen A, Robert-Gnansia E, Scarano G, Siffel C, Stoll C, Mastroiacovo P. Preferential associations between oral clefts and other major congenital anomalies. Cleft Palate Craniofac J 2008;45,5:525-32.

Martínez-Frías ML. Conjoines twins presenting with different sex: Description of a second case that truly represents the earliest historical evidence in humans. Am J Med Genet Part A 2009;149A:1595-1596.

II. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS:

En Español

Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L. Aspectos clínicos y distribución etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,6:20-35. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

En Inglés

Frías JL, Frías JP, Frías PA, Martínez-Frías ML. Infrequently studied congenital anomalies as clues to the diagnosis of maternal diabetes mellitus. Am J Med Genet Part A 2007;143A:2904-2909.

Martínez-Frías ML, Grupo de trabajo del ECEMC. Epidemiological association between isolated skin marks in newborn infants and single umbilical artery (SUA). Does it have biological plausibility?. Am J Med Genet A 2008;146A:26-34.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto D, y Grupo de Trabajo del ECEMC. Does single umbilical artery (SUA) predict any type of congenital defect? Clinical-epidemiological analysis of a large consecutive series of malformed infants. Am J Med Genet A 2008;146A:15-25.

Martínez-Frías ML and the ECEMC Working Group. Epidemiology of acephalus/acardius monozygotic twins: New insights into an epigenetic causal hypothesis. Am J Med Genet Part A 2009;149A:640-649.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Mendioroz J, Rodríguez-Pinilla E, Blanco M, Egüés J, Félix V, García A, Huertas H, Nieto C, López JA, López S, Paisán L, Rosa A, Vázquez MS. Epidemiological and clinical analysis of a consecutive series of conjoined twins in Spain. J Pediatr Surg 2009;44:811-820.

III. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

En Español

Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML y Grupo Periférico del ECEMC. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Análisis de los datos del ECEMC en el período 1980-2006. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,6:54-80. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Rodríguez L, López Grondona F, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC y Grupo de Trabajo de REpIER. Evolución secular y por comunidades autónomas de la frecuencia de síndrome de Down al nacimiento en madres jóvenes. Prog Obstet Ginecol 2007;50,2:67-80.

Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Grupo Periférico del ECEMC y Martínez-Frías ML. Frecuencia de anomalías congénitas en España: Vigilancia epidemiológica en el ECEMC en el período 1980-2007. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2008;V,7:58-87. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Pérez B, Desviat LR, Castro M, Leal F, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Rodríguez-Pinilla E, Rodríguez L, Ugarte M y Grupo de Trabajo del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Análisis de las frecuencias de todas las combinaciones genotípicas de 4 polimorfismos de genes implicados en el ciclo del folato en la población española. Med Clin (Barc) 2008;131,3:81-88.

En Inglés

Martínez-Frías ML. Postmarketing analysis of medicines: Methodology and value of the Spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. Drug Safety 2007;30,4:307-316.

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. Problem of using cases with genetic anomalies as a reference group in case-control studies on drug use and birth defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2008;82,3:173-174 (author reply 175).

IV. PUBLICACIONES SOBRE CITOGENÉTICA-GENÉTICA MOLECULAR:

En Español

Mansilla E, Rodríguez L, Martínez-Fernández ML, Lara Palma A, Torres A, Morcillo L, Esteban Marfil MV, Martínez-Frías ML. Deleción parcial 5p y duplicación parcial 5q derivadas de una inversión pericéntrica familiar. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,6:12-19. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

Martínez-Frías ML, Cormier-Daire V, Cohn DH, Mendioroz J, Bermejo E, Mansilla E. Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen: Presentación de un caso con una mutación de posible origen español. Med Clin (Barc) 2007;128,4:137-140.

Martínez-Frías ML, Martínez S. Uso de mapas de expresión génica para identificar genes candidatos de patrones clínicos morfogenéticos: Análisis de la Unidad de Desarrollo Acro-renal. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2008;V,7:2-9. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf

Martínez-Fernández ML, Rodríguez L, López Mendoza S, Aceña MI, Lapunzina P, Martínez-Frías ML. Síndrome de Prader-Willi por disomía uniparental materna y cariotipo mos 47,XX,+mar/46,XX. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2008;V,7:22-27. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf

Sanchis Calvo A, Cerveró Martí L, Martínez-Frías ML. Carta al Editor: Síndrome de Aicardi-Goutières. Resumen de las bases genéticas y sus mecanismos. An Pediatr (Barc) 2008;69,5:484-497.

En Inglés

Chabchoub E, Rodríguez L, Galán E, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Martínez-Frías ML, Fryns JP, Vermeesch JR. Molecular characterisation of a mosaicism with a complex chromosome rearrangement: evidence for coincident chromosome healing by telomere capture and neo-telomere formation. J Med Genet 2007;44,4:250-256.

Frutos de CA, Vega S, Manzanares M, Flores JM, Huertas H, Martínez-Frías ML, Nieto MA. Snail1 Is a Transcriptional Effector of FGFR3 Signaling during Chondrogenesis and Achondroplasias. Dev Cell 2007;13:872-883.

Rodríguez L, Liehr T, Mrasek K, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, García A, Martínez-Frías ML. Clinical Report: Small supernumerary chromosome marker generating complete and pure trisomy 18p, characterized by molecular cytogenetic techniques and review. Am J Med Genet Part A 2007;143A:2727-2732.

Rodríguez L, Zollino M, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Pérez P, Murdolo M, Martínez-Frías ML. Clinical Report: The first 4p euchromatic variant in a healthy carrier having an unusual reproductive history. Am J Med Genet Part A 2007;143A:995-998.

Tonnies H, Pietrzak J, Bocian E, Macdermont K, Kuechler A, Belitz B, Trautmann U, Schmidt A, Schulze B, **Rodríguez L**, Binkert F, Yardin C, Kosyakova N, Volleth M, Mkrtchyan H, Schreyer I, von Eggeling F, Weise A, Mrasek K, Liehr T. New Immortalized Cell Lines of Patients With Small Supernumerary Marker Chromosome (sSMC): Towards the Establishment of a Cell Bank. J Histochem Cytochem 2007;55,6:651-60.

Zollino M, Lecce R, Murdolo M, Orteschi D, Marangi G, Selicorni A, Midro A, Sorge G, Zampino G, Memo L, Battaglia D, Petersen M, Pandelia E, Gyftodimou Y, Faravelli F, Tenconi R, Garavelli L, Mazzanti L, Fischetto R, Cavalli P, Savasta S, **Rodríguez L**, Neri G. Wolf-Hirschhorn syndrome-associated chromosome changes are not mediated by olfactory receptor gene clusters nor by inversion polymorphism on 4p16. Hum Genet 2007;122:423-430.

Bonaglia MC, Ciccone R, Gimelli G, Gimelli S, Marelli S, Verheij J, Giorda R, Grasso R, Borgatti R, Pagone F, **Rodríguez L, Martínez-Frías ML**, van Ravenswaaij C, Zuffardi O. Detailed phenotype-genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: narrowing the critical region for Prader-Willi-like phenotype. Eur J Hum Genet 2008;16,12:1443-1449. Epub 2008 Jul 23.

Cotarelo RP, Valero MC, Prados B, Peña A, **Rodríguez L,** Fano O, **Marco JJ, Martínez-Frías ML,** Cruces J. Two new patients bearing mutations in the fukutin gene confirm the relevance of this gene in Walker-Warburg syndrome. Clin Genet 2008;73,2:139-145.

Rodríguez L, Diego-Alvarez D, Lorda-Sánchez I, Gallardo FL, Martínez-Fernández ML, Arroyo-Muñoz ME, Martínez-Frías ML. A small and active ring X chromosome in a female with features of Kabuki syndrome. Am J Med Genet 2008;146A:2816-2821.

Rodríguez L, Liehr T, Martínez-Fernández ML, Lara A, Torres A, Martínez-Frías ML. A new small supernumerary marker chromosome,

generating mosaic pure trisomy 16q11.1–q12.1 in a healthy man. Molecular Cytogenetics 2008;1:4. doi:10.1186/1755-8166-1-4.

Rodríguez L, Martínez-Fernández ML, Mansilla E, Mendioroz J, Arteaga RM, Toral JF, Guardia NM, García A, Centeno F, Pantoja J, Jovani C, Martínez-Frías ML. Screening for subtelomeric chromosome alteration in a consecutive series of newborns with congenital defects. Clin Dysmorphol 2008;17:5-12.

Rodríguez L, Niebuhr E, García A, Martínez-Fernández ML, Peña Segura JL. Research Letter: Be careful with familial unbalanced chromosome abnormalities!. Am J Med Genet Part A 2008;146A:2005-2007.

Trifonov V, Fluri S, Binkert F, Nandini A, Anderson J, **Rodríguez L**, Gross M, Kosyakova N, Mkrtchyan H, Ewers E, Reich D, Weise A, Liehr T. Complex rearranged small supernumerary marker chromosomes (sSMC), three new cases; evidence for an underestimated entity?. Mol Cytogenet 2008;15;1,1:6.

Rodríguez L, Martínez-Fernández ML, Aceña MI, López Mendoza S, Martín Fumero L, Rodríguez de Alba M, Gallego-Merlo J, Martínez-Frías ML. Dicentric inverted duplication of entire 4p arm with no apparent deletion and internal placing of the (-TTAGGG-)n sequence: Description of the first patient. Am J Med Genet Part A 2009;149A:1058-1061.

V. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS RELACIONADOS CON TERATÓGENOS:

En Español

Mejías C, Rodríguez-Pinilla E, Fernández Martín P, Martínez-Frías ML. Efectos adversos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el tercer trimestre de la gestación y guías de prevención. Med Clin (Barc) 2007;128,15:584-589.

Mejías Pavón C, Rodríguez-Pinilla E, Fernández Martín P, Martínez-Frías ML. Vitamina A y embarazo: Revisión de la literatura y estimación del riesgo teratogénico. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,6:44-52. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, Fernández Martín P. Resultados de la actividad de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2006 y análisis de la edad materna y el número de embarazos planeados. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,5:94-99. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

Fernández Martín P, Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, García Benítez R, Real M, Martínez-Frías ML. Tratamiento farmacológico de la Toxoplasmosis durante la gestación. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2008;V,7:50-55. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf

Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, Fernández Martín P, García Benítez R, Real Ferrero MM, Martínez-Frías ML. Actividad de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2007 y análisis de los datos sobre técnicas de reproducción asistida. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2008;V,7:114-118. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf

En Inglés

Martínez-Frías ML. The biochemical structure and function of methylenetetrahydrofolate reductase provide the rationale to interpret the epidemiological results on the risk for infants with Down syndrome. Am J Med Genet 2008;146A:1477-1482.

Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Prieto-Merino D, Fernández P, Martínez-Frías ML; ECEMC Working Group. Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy: a case-control study in Spain. Drug Saf 2008;31,6:537-43.

Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Arnon J, Vial T, **Rodríguez-Pinilla E,** Clementi M, Robert-Gnansia E, De Santis M, Malm H, Dolivo A, Schaefer C. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. Reprod Toxicol 2008;26,1:24-30.

Martínez-Frías ML. Correspondence to the authors: Topiramate in pregnancy: Preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. Neurlogy 2009;72,23:2054-2055.

VI. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS GENERALES:

En Español:

Martínez-Frías ML. Editorial: Reflexiones sobre las Bases Físico-Matemáticas de los Sistemas Biológicos y del Genoma. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,6:VII-XII. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

Martínez-Frías ML. El Genoma Humano: Un Sistema Altamente Complejo. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2007;V,6:82-91. http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_06.pdf

En Inglés

Rouhani P, Fleming LE, Frías J, Martínez-Frías ML, Bermejo E, Mendioroz J. Pilot study of socio-economic class, nutrition and birth defect in Spain. Matern Child Health J 2007;11,4:403-5.

Martínez-Frías ML. Genetic Drift: The Balance of Nature: Reflections on the physics and mathematics structure of the living world and the human genome. Am J Med Genet 2008;146A:1781-1787.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E and ECEMC Working Group. Letter to the Editor: Human genetics selection for the MTHFR 677>T polymorfism: A leap in the dark. 2009 February. Acceso: http://www.biomedcentral.com/1471-2350/9/104/comments

VII. PUBLICACIONES SOBRE PREVENCIÓN:

En Español

Martínez-Frías ML y Grupo de Trabajo de ECEMC. Adecuación de las dosis de ácido fólico en la prevención de defectos congénitos. Med Clin (Barc) 2007;128,16:609-616.

Martínez-Frías ML. Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects?. J Med Genet 2009; published online 15 sept. doi:10.1136/jmg.2009.070466.

IX.
EQUIPO DE COLABORADORES DEL GRUPO PERIFÉRICO DEL ECEMC EN 2009

EQUIPO DE COLABORADORES DEL ECEMC EN 2009*

* 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

Ananías Sotelo, E.A.	Antequera
Antelo Suárez, L.	La Línea
Armenteros Campillo, J.M.	Úbeda
Arroyo Muñoz, M.E.	Montilla
Babiano Fernández, M.A.	Úbeda
Ballesteros Lara, T.	Jaén
Barcia Ruiz, J.M.	Cabra
Becerra Martínez, M.L.	Montilla
Broncano Lupiañez, S.	Motril
Campo Muñoz, T. del	Jaén
Cañuelo Ruiz	Antequera
Casanova Bellido, M.	Puerto Real
Casanova Román, M.	La Línea
Cebriá Tormos, G.	Puerto Real
Cid Galache, P.	Motril
Colli Lista, G.	Estepona
Criado Molina, A.	Montilla
Cruz Moreno, J. de la	Jaén
Egea Gil, M.M.	Úbeda
Espinosa López, D.M.	La Línea
Esteban Marfil, M.V.	Jaén
Fernández Gómez, E.	Antequera
Galán Meroado, M.	Jaén
Gallardo Hernández, F.L.	Montilla
Garriguet López, J.	Montilla
Gascón Jiménez, F.J.	Montilla
Gomar Morillo, J.L.	La Línea
Gómez Vida, J.M.	Motril
González Espín, A.	Jaén
Gutiérrez Moro, C.	La Línea
Jover Oliver, J.M.	La Línea
Lara Palma, A.	Úbeda
Lesmes Márquez, M.	Montilla
Madero López, J.	Úbeda
Martín García, J.A.	Motril
Martín Pérez, R.	Jaén
Martínez Colmenero, M.C.	Jaén
Martínez Espinosa, N.	Jaén
Martínez Moya, G.	Jaén
Miranda Valdivieso, M.	Antequera
Montes Mendoza, M.C.	Cabra
Montoro Ruiz, J.F.	Úbeda
Morcillo García, L.	Úbeda
Moreno García, J.	Estepona
Ojeda Espino, C.M.	Cabra
Peñalva Moreno, G.	La Línea
Pérez Fernández, F.M.	Cabra
Ramos García	Antequera
Rodríguez Leal, A.	Motril
Sánchez Fuentes, V.	Jaén
Sánchez Sánchez, I.M.	Jaén
Tapia Barrios, J.M. de	Puerto Real
Toro Codes, M. de	Jaén
Torres Torres, A.	Úbeda
Trillo Belizón, C.	Motril
Valdivia Bautista, L.	Cabra
Valenzuela Soria, A.	Motril
Vázquez Navarrete, S.	La Línea

ARAGÓN

Azanza Montull, C.	Huesca
Botaya, A.	Huesca
Bustillo Alonso, M.	Barbastro
Calvo Aguilar, M.J.	Barbastro
Conde Barreiro, S.	Barbastro
Erdozaín Rodríguez, G.	Barbastro
Ferrer Lozano, M.	Huesca
Labay Matías, M.	Teruel
Lacasa Arregui, A.	Huesca
Lalaguna Mallada, P.	Barbastro
Martín Calama, J.	Teruel
Miguel, C. de	Teruel

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 8, 2009. ISSN: 0210-3893

Muñoz Albillos, M.S.	Teruel
Oliván del Cacho, M.J.	Huesca
Valero Adán, M.T.	Teruel
Valle, F.	Teruel

PRINCIPADO DE ASTURIAS

Alvarez Berciano, F.	Avilés
Argüelles Fernández, J.	Cangas del Narcea
Claros González, I.J.	Cangas del Narcea
Díaz Martín, J.J.	Avilés
Espinosa Pérez, M.J.	Riaño
Fernández González, P.	Cangas del Narcea
González Martínez, C.	Cangas del Narcea
González Martínez, M.T.	Riaño
Haro Monteros, N.	Avilés
Junco Petrement, M.P.	Riaño
Labra Alvarez, R.	Riaño
Lastra Areces, B.	Cangas del Narcea
Martín González, A.	Cangas del Narcea
Martínez Vales, T.	Avilés
Mayoral González, B.	Cangas del Narcea
Méndez Alvarez, J.R.	Riaño
Monreal Pérez, A.	Avilés
Pérez Iglesias, R.	Avilés
Pinto Blázquez, J.	Avilés
Quiles Masip, A.	Riaño
Riaño Galán, I.	Avilés
Rodríguez Pando, M.C.	Riaño
Sáenz de Santamaría G., I.	Cangas del Narcea
Sánchez Martínez, P.	Cangas del Narcea
Suárez Menéndez, M.E.	Avilés
Suárez Tomás, I.	Avilés
Vázquez Fernández, J.A.	Avilés
Velasco Alonso, J.	Avilés

ISLAS BALEARES

Aparicio García, P.	Palma de Mallorca
Azúa Brea, B. de	Palma de Mallorca
Calvo Pérez, A.	Manacor
Díaz Román, C.	Palma de Mallorca
Filgueira Posse, A.	Palma de Mallorca
Fontdemora Lleó, F.	Palma de Mallorca
Herrero Pérez, S.	Palma de Mallorca
Jiménez Ignacio, F.	Manacor
Marcó Lliteras, T.	Manacor
Marqués, A.	Palma de Mallorca
Vidal Palacios, C.	Palma de Mallorca

CANARIAS

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

CANTABRIA

Canduela Martínez, V.	Laredo
Docio Nieto, S.	Laredo
Jorda Lope, A.	Laredo
Mongil Ruiz, I.	Laredo

CASTILLA-LA MANCHA

Alejandra Moyano, M.	Villarrobledo
Amezcua Recover, A.	Albacete
Boullosa Costa, A.	Hellín
Bravo Cantarini, F.	Hellín
Carrascosa Romero, C.	Albacete
Castillo Ochando, F.	Villarrobledo
Cruz Avilés, E.	Puertollano
Díaz Conejo, R.	Toledo
Estévez Molinero, F.	Toledo
Félix Rodríguez, V.	Toledo
García Arroyo, L.	Toledo
García García, A.	Guadalajara
García Martínez, M.J.	Cuenca
García-Pardo Recio, J.G.	Valdepeñas
García Sánchez, A.	Toledo
Garrido Vecino, H.	Valdepeñas
González Jimeno, A.	Toledo
González de Merlo, G.	Albacete
Güemes Hidalgo, M.	Toledo
Hoyos Vázquez, M.S.	Albacete
Jiménez Bustos, J.M.	Guadalajara
Jiménez Monteagudo, M.	Hellín
Martín Delgado, C.M.	Toledo
Mayordomo Almendros, M.	Villarrobledo
Medina Monzón, C.	Albacete
Moreno Salvador, A.O.	Villarrobledo
Myrick Alvarez, A.	Valdepeñas
Navas Alonso, P.I.	Toledo
Ortega Rodríguez, M.	Villarrobledo
Pantoja Bajo, A.	Toledo
Pareja Grande, J.	Puertollano
Peregrín González, J.I.	Hellín
Portela Silva, J.	Albacete
Rodríguez Fuertes, F.	Valdepeñas
Rubio Jiménez, M.E.	Guadalajara
Ruiz Cano, R.	Albacete
Salvat Germán, F.	Hellín
Sánchez Enfedaque, A.	Valdepeñas
Sánchez Estévez, C.	Puertollano
Sánchez-R. Sánchez-G., D.	Toledo
Sarrión Cano, M.	Cuenca

Sotoca Fernández, J.V.	Villarrobledo
Tejada Martínez, G.	Hellín
Torrecillas Cañas, J.	Cuenca
Ureta Huertos, A. de	Toledo
Vázquez García, M.S.	Albacete
Valle Pérez, R. del	Toledo
Veganzones Pérez, M.	Toledo
Villalba Castaño, C.	Toledo
Vivas Moresco, M.F.	Toledo

CASTILLA Y LEÓN

Aparicio Lozano, P.	Burgos
Arriba Méndez, S. de	Ávila
Arroyo Bravo, A.	Zamora
Ballesteros Gómez, F.	Ávila
Campo Fernández, M.N.	Valladolid
Casanueva Pascual, T.	Zamora
Castaño Almendral, J.L.	Zamora
Centeno Malfaz, F.	Valladolid
García Martínez, L.	Zamora
González Martín, L.	Valladolid
Hernández González, N.	Zamora
Herrera Martín, M.	Segovia
Maillo del Castillo, J.M.	Ávila
Marrero Calvo, M.	Ávila
Mata Franco, G. de la	Burgos
Martín de la Lastra, A.	Ávila
Martín Sanz, A.	Ávila
Marugán Isabel, V.M.	Zamora
Mousallem Dimian, A.	Medina del Campo
Nieto Conde, M.C.	Segovia
Ochoa Sangrador, C.	Zamora
Quesada Segura, G.	Valladolid
Ramos Nogueiras, P.	Zamora
Romero Escós, M.D.	Segovia
Ruiz Canseco, A.	Ávila
Rupérez Peña, S.M.	Ávila
Sevillano Benito, I.	Valladolid
Villar Villanueva, A.	Medina del Campo

CATALUÑA

Agulló Martí, J.	Palamós
Ametller Malfaz, E.	Girona
Barco Alván, J.	Lleida
Beroiz Fernández, P.	Martorell
Borell Molins, C.	Girona
Bringué Espuny, J.	Lleida
Campos Caballero, R.	Martorell
Cardona Barberán, A.	Tortosa
Casals Rodríguez, C.	Terrassa
Casas Satre, C.	Girona
Caubet Busquet, I.	Vielha
Cueto González, A.M.	Terrassa
Durán Núñez, A.	Girona
El Kassab, H.	Martorell
Eslava, E.	Palamós
Fernández, R.	Palamós
Filloy Lavia, A.	Martorell
Foguet Vidal, A.	Olot
García Cardo, E.	Palamós
García González, M.M.	Figueres
Genaró Jornet, P.	Tortosa
Gomá Brufau, A.R.	Lleida
Jiménez Cañadas, E.	Girona
Legaz, G.	Vielha
Liarte Guillén, A.	Girona
Maciá Martí, J.	Girona
Marco Pérez, J.J.	Lleida
Margarit Mayol, J.	Terrassa
Medrano, J.	Lleida
Mercé Gratacós, J.	Tortosa
Moral García, A.	Martorell
Moreira Echevarría, A.	Martorell
Pesarrodona Isern, A.	Terrassa
Peray Baiges, M. de	Olot
Plaja Román, P.	Palamós
Rey, Y.	Palamós
Rius Gordillo, N.	Terrassa
Ros Vallverdú, R.	Martorell
Rosal Roig, J.	Tortosa
Sacristán Vázquez, E.	Olot
Sánchez Fernández, M.	Girona
Sant Calpe, A.	Terrassa
Segarra García, E.	Olot
Sorní Hubrecht, A.	Tortosa
Teixidor Feliu, R.	Olot
Torrent Bosch, S.	Girona
Torres Simón, J.M.	Palamós
Trujillo Fagundo, A.	Girona
Vallejo Aparicio, S.	Terrassa
Vázquez Ruiz, M.	Figueres
Villalobos Arévalo, P.	Figueres

EXTREMADURA

Arroyo Carrera, I.	Cáceres
Asensia González, P.	Badajoz
Barrio Sacristán, A.R.	Cáceres
Cardesa García, J.J.	Badajoz
Carrasco Hidalgo-B., M.	Badajoz
Carretero Díaz, V.	Cáceres

Casas Gómez, J.	Navalmoral de la Mata
Cimadevilla Sánchez, C.E.	Cáceres
Fernández Arroyo, S.	Badajoz
Fernández Carbonero, M.	Badajoz
Fernández Hernández, S.M.	Badajoz
Galán Gómez, E.	Badajoz
García García, M.J.	Cáceres
García Jiménez, J.L.	Navalmoral de la Mata
García Rodríguez, A.I.	Badajoz
García Sabido, E.M.	Badajoz
Gómez Martín, H.	Llerena
Guerrero Rico, A.	Badajoz
Hernández Rastrollo, R.	Badajoz
López Cuesta, M.J.	Cáceres
Martínez Garrido, J.P.	Llerena
Martínez Tallo, M.E.	Badajoz
Moreno Tejero, L.	Badajoz
Naranjo Vivas, D.	Badajoz
Pérez Martín, N.	Badajoz
Ramírez Arenas, M.M.	Badajoz
Rodríguez Martín, A.	Navalmoral de la Mata
Romero García, A.	Badajoz
Romero Salguero, A.	Badajoz
Rota Zapata, L.	Navalmoral de la Mata
Tully, A.	Badajoz
Villar Galván, V.	Badajoz
Zambrano Castaño, M.	Badajoz

GALICIA

Abadi Abadi, A.	Burela
Andrés Andrés, A.G.	Burela
Antelo Cortizas, J.	Vigo
Balado Insunza, N.	Vigo
Blanco García, M.	Vigo
Lago Mandado, P.	Burela
Ocampo Cardalda, S.	Vigo
Rodicio García, M.	Burela
Silveira Cancela, M.	Burela

LA RIOJA

Cristobal Navas, C.	Calahorra
Elosegui, J.	Calahorra
Fernández Lorente, A.I.	Calahorra
Jiménez Gil del Muro, S.T.	Calahorra

COMUNIDAD DE MADRID

Alcalde de Alvare, A.D.	S. Sebastián de los Reyes
Arregui Sierra, A.	Leganés
Cañete Díaz, A.	S. Sebastián de los Reyes
Fernández Sánchez, S.	S. Sebastián de los Reyes
Gallego Fernández, S.	El Escorial
Gámez Alderete, F.	Leganés
García Pose, A.	S. Sebastián de los Reyes
Martín Jiménez, L.	S. Sebastián de los Reyes
Martín Sanz, F.	Madrid
Martínez Guardia, M.N.	Leganés
Mawkims Solís, M.M.	S. Sebastián de los Reyes
Merreros Fernández, M.L.	S. Sebastián de los Reyes
Pérez-Sedane, B.	S. Sebastián de los Reyes
Quintero Calcaño, V.M.	S. Sebastián de los Reyes
Reques Cosme, R.	El Escorial
Río Ganuza, A. del	Madrid
Sancho Martínez, A.	S. Sebastián de los Reyes
Santos Muñoz, M.J.	Leganés
Serna Martínez, M. de la	S. Sebastián de los Reyes
Tagarro García, A.	S. Sebastián de los Reyes
Yebra Yebra, J.	S. Sebastián de los Reyes

REGIÓN DE MURCIA

Bastida Sánchez, E.	Murcia
Brea Lamas, A.	Murcia
Contessotto Spadetto, C.	Santiago de la Ribera
Díez Lorenzo, P.	Santiago de la Ribera
Escudero, F.	Murcia
Fernández Paredes, J.J.	Santiago de la Ribera
García de León Glez., R.	Yecla
Gómez Ortigosa, M.A.	Yecla
Hernández Martínez, M.	Yecla
Hernández Ramón, F.	Murcia
López Sánchez-Solís, M.	Murcia
López Soler, J.A.	Lorca
Martín Caballero, J.M.	Murcia
Martín Fernández-M., D.	Murcia
Mercader Rodríguez, B.	Yecla
Moguilevsky de Dios, J.	Yecla
Pastor Vivero, D.	Murcia
Peñas Valiente, A.	Yecla
Rodríguez García, J.	Murcia
Rodríguez Martínez, M.	Santiago de la Ribera
Romero Caballero, M.D.	Lorca
Rubio Pérez, J.	Murcia
Téllez Martínez, C.	Murcia
Vives Piñera, I.	Yecla

PAÍS VASCO

Aguirre Unceta-B., A.	Basurto
Arrate Zugazabeitia, J.K.	Basurto
Azanza Agorreta, M.J.	Zumárraga
Blarduni Cardón, E.	Zumárraga
Calzada Barrena, J.	Zumárraga
Di Franco Sío, P.	Zumárraga
Echániz Urcelay, I.	Basurto

Lertxundi Etxebarría, M.M.	Zumárraga
Palacios Gómez, M.	Zumárraga
Pérez Sáez, A.	Zumárraga
Zabaleta Camino, C.	Zumárraga
Zuazo Zamalloa, E.	Zumárraga

COMUNIDAD VALENCIANA

Aguilar Torres, K.	Valencia
Aparici Gonzalo, S.	Valencia
Belda Galiana, I.	Ontinyent
Blanguer Fagoaga, L.	Valencia
Climent Alberola, S.	Ontinyent
Codoñer Franch, P.	Valencia
Crehua Gaudiza, E.	Valencia
Ferrando Mora, M.	Torrevieja
Ferrer González, P.	Requena
Ferrer Ripollés, V.	Ontinyent
García Vicent, C.	Valencia
González de Dios, J.	Torrevieja
Hermannova, J.	Valencia
Hortelano, V.	Elche
Leante Castellanos, J.L.	Torrevieja
Lurbe Ferrer, A.	Valencia
Martínez Carrascal, A.	Requena
Mestre Ricote, J.L.	Alicante
Micó Micó, A.	Ontinyent
Moya Benavent, M.	Alicante
Navarro Ruiz, A.	Valencia
Nso Roca, A.P.	Torrevieja
Pellicer Martínez, A.	Valencia
Pi Castán, G.	Alzira
Quiles Durá, J.L.	Elche
Rodríguez García, M.J.	Requena
Rometsch, S.	Requena
Sanchis Calvo, A.	Valencia
Santapáu Votá, J.	Ontinyent
Terol Piqueras, J.	Ontinyent
Vizcaíno Díaz, C.	Elche

X.
CENTROS HOSPITALARIOS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2009)

CENTROS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2009)

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 (2008)

ANDALUCÍA

36. Servicio de Pediatría del Hospital Antequera. ANTEQUERA (Málaga). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.

44. Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil del Complejo Hospitalario. JAEN. Jefe de Servicio: Dr. J. De La Cruz Moreno.

62. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital S.A.S. LA LINEA DE LA CONCEPCION (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.L. Gomar Morillo. Jefe de Sección de Anatomía Patológica: Dra. S. Vázquez Navarrete.

68. Servicio de Pediatría del Hospital Infanta Margarita. CABRA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Barcia Ruiz.

79. Servicio de Pediatría del Hospital General Básico. MOTRIL (Granada). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Leal.

94. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. PUERTO REAL (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. M. Casanova Bellido.

109. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital San Juan de La Cruz. UBEDA (Jaén). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Lara Palma. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J.F. Montoro Ruiz.

140. Servicio de Línea Materno Infantil-Pediatría del Hospital de Montilla. MONTILLA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J. Garriguet López.

142. Servicio de Pediatría del Hospiten Estepona. ESTEPONA (Málaga). Jefe de Servicio: Dra. G. Colli Lista.

ARAGÓN

74. Servicio de Pediatría del Hospital General San Jorge. HUESCA. Jefe de Servicio: Dr. A. Lacasa Arregui.

90. Servicio de Pediatría del Hospital Obispo Polanco. TERUEL. Jefe de Servicio: Dr. M. Labay Matías.

91. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. BARBASTRO (Huesca). Jefe de Servicio: Dra. M.J. Calvo Aguilar.

PRINCIPADO DE ASTURIAS

53. Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Agustín. AVILES (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M.E. Suárez Menéndez. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Monreal Pérez. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. J. Velasco Alonso.

55. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Valle del Nalón. RIAÑO-LANGREO (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Quiles Masip. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dra. M.P. Junco Petrement.

86. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Carmen y Severo Ochoa. CANGAS DEL NARCEA (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. P. Fernández González. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Argüelles Fernández. Jefe de Sección de Anatomía Patológica: Dr. I.J. Claros González.

ISLAS BALEARES

130. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología de la Fundación Hospital Manacor. MANACOR (Baleares). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. T. Marcó Lliteras. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Calvo Pérez.

143. Servicio de Neonatología y Servicio de Ginecología del Hospital Son Llátzer. PALMA DE MALLORCA (Baleares). Jefe de Servicio de Neonatología: Dra. C. Vidal Palacios. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Marqués.

CANARIAS

27. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Ntra. Sra. de La Candelaria. SANTA CRUZ DE TENERIFE. Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. R. Trujillo Armas.

CANTABRIA

126. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. LAREDO (Cantabria). Jefe de Servicio: Dr. I. Mongil Ruiz.

CASTILLA-LA MANCHA

2. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de La Luz. CUENCA. Jefe de Servicio: Dr. M. Sarrión Cano.

3. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. GUADALAJARA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Jiménez Bustos.

13. Unidad de Neonatología y Servicio de Ginecología del Hospital Virgen de La Salud. TOLEDO. Jefe de Servicio de Neonatología: Dra. A. de Ureta Huertos.

18. Servicio de Pediatría del Hospital Santa Bárbara. PUERTOLLANO (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. E. Cruz Avilés.

20. Servicio de Pediatría del Hospital José Gutiérrez Ortega. VALDEPEÑAS (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. J.G. García-Pardo Recio.

85. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario Universitario. ALBACETE. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. G. González de Merlo.

97. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Hellín. HELLIN (Albacete). Jefe de Servicio de Pedia-

tría: Dr. F. Salvat Germán. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.I. Peregrín González.

CASTILLA Y LEÓN

9. Servicio de Pediatría del Hospital General. SEGOVIA. Jefe de Servicio: Dr. M. Herrera Martín.

14. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital General Virgen de La Concha. ZAMORA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. T. Casanueva Pascual. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J.L. Castaño Almendral.

38. Servicio de Pediatría del Hospital General Yagüe. BURGOS. Jefe de Servicio: Dr. F. Centeno Malfaz.

51. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Río Hortega. VALLADOLID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Centeno Malfaz.

73. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid). Jefe de Servicio: Dr. A. Villar Villanueva.

145. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. AVILA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.M. Maillo del Castillo. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Martín de La Lastra.

CATALUÑA

4. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Dr. Trueta. GIRONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Maciá Martí.

5. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Arnau de Vilanova. LLEIDA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A.R. Gomá Brufau. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Barco Alván.

12. Servicio de Pediatría del Hospital Verge de La Cinta. TORTOSA (Tarragona). Jefe de Servicio: Dr. J. Mercé Gratacós.

75. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. FIGUERES (Girona). Jefe de Servicio: Dra. P. Villalobos Arévalo.

77. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Mutua de Terrassa. TERRASSA (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Margarit Mayol. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Pesarrodona Isern.

81. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Sant Jaume. OLOT (Girona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Foguet Vidal. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. M. de Peray Baiges.

102. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Val D'Aran. VIELHA (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Caubet Busquet.

110. Servicio de Pediatría de Hospital de Palamós. PALAMOS (Girona). Jefe de Servicio: Dr. J. Agulló Martí.

146. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Sant Joan de Déu de Martorell. MARTORELL (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Moral García. Jefe de Servicio de Obstetricia: Dr. R. Ros Vallverdú.

EXTREMADURA

23. Servicio de Pediatría del Hospital General San Pedro de Alcántara. CACERES. Jefe de Servicio: Dr. V. Carretero Díaz.

87. Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil del Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. BADAJOZ. Jefe de Departamento: Dr. J.J. Cardesa García.

98. Servicio de Pediatría del Hospital Campo Arañuelo. NAVALMORAL DE LA MATA (Cáceres). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Martín.

99. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen del Puerto. PLASENCIA (Cáceres). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Epifanio.

100. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Ciudad de Coria. CORIA (Cáceres). Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J.L. Calderón.

104. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. LLERENA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.P. Martínez Garrido.

GALICIA

29. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario. 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.

LA RIOJA

129. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Fundación Calahorra. CALAHORRA (La Rioja). Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Elosegui.

COMUNIDAD DE MADRID

8. Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Santa Cristina. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. del Río Ganuza.

113. Servicio de Pediatría del Hospital El Escorial. EL ESCORIAL (Madrid). Jefe de Servicio: Dra. M.P. Robles Cascallar.

115. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Severo Ochoa. LEGANES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Arregui Sierra.

REGIÓN DE MURCIA

30. Servicio de Pediatría y Servicio de Oftalmología del Hospital Rafael Méndez. LORCA (Murcia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.A. López Soler.

59. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen del Castillo. YECLA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. García de León González.

89. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Materno Infantil Virgen de La Arrixaca. MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. M. López Sánchez-Solís.

95. Servicio de Pediatría del Hospital Los Arcos. SANTIAGO DE LA RIBERA (Murcia). Jefe de Servicio: Dra. P. Díez Lorenzo.

105. Servicio de Pediatría del Hospital San Carlos. MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Martín Caballero.

107. Servicio de Pediatría de la Clínica Virgen de La Vega. MURCIA. Jefe de Servicio: Dra. M.J. Rubio Pérez.

PAÍS VASCO

7. Servicio de Pediatría del Hospital Donostia. SAN SEBASTIAN (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dr. E. González Pérez Yarza.

58. Servicio de Neonatología del Hospital Civil de Basurto. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. J. K. Arrate Zugazabeitia.

66. Servicio de Pediatría del Hospital de Zumárraga. ZUMARRAGA (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dra. E. Zuazo Zamalloa

COMUNIDAD VALENCIANA

46. Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario. ELCHE (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Quiles Durá.

50. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Doctor Peset. VALENCIA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. P. Codoñer Franch. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Pellicer Martínez.

111. Servicio de Pediatría del Hospital General. REQUENA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. A. Martínez Carrascal.

116. Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario San Juan. ALICANTE. Jefe de Servicio: Dr. M. Moya Benavent.

124. Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. A. Lurbe Ferrer.

135. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital General. ONTINYENT (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. S. Climent Alberola. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J. Terol Piqueras.

139. Servicio de Pediatría del Hospital de La Ribera. ALZIRA (Valencia).

144. Servicio de Pediatría del Hospital de Torrevieja. TORREVIEJA (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J. González de Dios.

CENTROS CON DATOS NO DISPONIBLES EN EL PERIODO EN ESTUDIO (2008) Y DISPONIBLES EN EL PERIODO ANTERIOR (1980-2007)

ANDALUCÍA

1. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. MALAGA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Martínez Valverde. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Abehsera.

6. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juan Ramón Jiménez. HUELVA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. de Estefanía Vázquez. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.M. Garzón Sánchez.

45. Servicio de Pediatría del Centro Materno-Infantil de la Ciudad Sanitaria Virgen de Las Nieves. GRANADA. Jefe de Servicio: Dr. J. Moreno Martín.

61. Servicio de Pediatría del Hospital Punta de Europa. ALGECIRAS (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. J. Guerrero Vázquez.

70. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal Valle de los Pedroches. POZOBLANCO (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.

76. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Naval San Carlos. SAN FERNANDO (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. P. Gutiérrez Barrio.

128. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Poniente. EL EJIDO (Almería). Jefe de Area Materno-Infantil: Dr. J. Alvarez Aldean.

137. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital La Inmaculada. HUERCAL-OVERA (Almería). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Sánchez García. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. L. Aceituno Velasco.

ARAGÓN

121. Servicio de Pediatría del Consorcio Hospitalario de Jaca. JACA (Huesca).

PRINCIPADO DE ASTURIAS

17. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Jarrio. COAÑA (Asturias). Jefe de Sección de Pediatría: Dr. C. Loza Cortina. Jefe de Sección de Ginecología y Obstetricia: Dr. R. Maroto Páez.

52. Servicio de Pediatría del Hospital General de Asturias. OVIEDO (Asturias). Jefe de Servicio: Dr. M. Roza Suárez.

ISLAS BALEARES

16. Servicio de Pediatría del Hospital Mateu Orfila. MAHON (Baleares). Jefe de Servicio: Dr. M. Martínez Val.

CANARIAS

31. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de Los Volcanes. LANZAROTE (Las Palmas). Jefe de Servicio: Dr. J. Henríquez Esquiroz.

60. Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil. LAS PALMAS (Las Palmas). Jefe de Servicio: Dr. J. Calvo Rosales.

69. Servicio de Pediatría del Hospital Insular Nuestra Señora de Los Reyes. HIERRO (Santa Cruz de Tenerife).

CANTABRIA

28. Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. SANTANDER (Cantabria). Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. J.L. Arce García.

CASTILLA-LA MANCHA

19. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de Altagracia. MANZANARES (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. J.M. López Gómez.

21. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Ntra. Sra. de Alarcos. CIUDAD REAL. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. I. Condado Rojas.

CASTILLA Y LEÓN

40. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria Virgen Blanca. LEÓN. Jefe de Servicio: Dr. H. González Aparicio.

64. Servicio de Pediatría del Hospital General Río Carrión. PALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. C. Rojo del Nozal.

84. Servicio de Neonatología del Hospital Clínico Universitario. VALLADOLID. Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Calvo.

CATALUÑA

37. Servicio de Neonatología de la Casa de la Maternidad de la Diputación de Barcelona. BARCELONA. Jefe de Servicio: Dr. X. Carbonell Estrany.

63. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Servicio de Genética del Institut Dexeus. BARCELONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Baraibar Castelló. Jefe de Servicio de Obstetricia: Dr. J.M. Carrera Maciá.

82. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Universitari Sant Joan. REUS (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Escribano. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. P. Caballé Busquets.

83. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Fundació Sant Hospital. LA SEO D'URGELL (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M. Carrera i Agustí. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Durán i Argemi.

120. Servicio de Pediatría de la Clínica Bofill. GIRONA. Jefe de Servicio: Dra. I. Puig Segarra.

132. Servicio de Neonatología del Hospital de L'Esperit Sant. SANTA COLOMA DE GRAMANET (Barcelona). Jefe de Servicio: Dr. J.J. Martí Solé.

136. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Comarcal. MORA D'EBRE (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Serrano Aguiar. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. R. Iranzo Balta.

141. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Sant Jaume. CALELLA (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Ballester Martínez. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Suñé Gispert. Jefe de Departamento de Obstetricia y Ginecología: Dr. J.A. Mulá Rosias.

GALICIA

24. Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario Cristal Piñor. OURENSE. Jefe de Departamento: Dr. F. Martinón Sánchez.

25. Servicio de Pediatría del Hospital Arquitecto Marcide. EL FERROL (A Coruña). Jefe de Servicio: Dr. R. Fernández Prieto.

78. Servicio de Neonatología del Hospital Teresa Herrera. A CORUÑA. Jefe de Servicio: Dr. G. Rodríguez Valcárcel.

92. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Montecelo. PONTEVEDRA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Fontoira Suris. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Calvo Celada. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. M. Carballal Lugois.

127. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Pontevedra. PONTEVEDRA.

134. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal Do Salnes. VILAGARCIA DE AROUSA (Pontevedra).

LA RIOJA

39. Servicio de Pediatría del Hospital San Millán. LOGROÑO. Jefe de Servicio: Dr. L. Alonso Tomás.

COMUNIDAD DE MADRID

22. Servicio de Pediatría, Servicio de Genética y Servicio de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Nuestra Señora de La Concepción. MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M. Ruiz Moreno. Jefe de Servicio de Genética: Dra. C. Ayuso. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J. Díaz Recasens.

32. Servicio de Pediatría del Hospital Doce de Octubre. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. Beláustegui.

34. Servicio de Pediatría del Hospital Militar Central Gómez Ulla. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Serrano Galnares.

56. Servicio de Neonatología del Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. V. Pérez Sheriff.

93. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. GETAFE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. E. Sáez Pérez.

96. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. ALCALA DE HENARES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. E. García de Frías.

112. Servicio de Pediatría del Hospital Central de la Defensa. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. F. Saucedo López.

114. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital La Zarzuela. MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M.A. Alonso Gómez.

117. Servicio de Pediatría del Hospital Madrid. MADRID. Jefe de Servicio: Dra. S. González Moreno.

133. Servicio de Pediatría del Hospital Madrid Monteprincipe. BOADILLA DEL MONTE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. L. Sánchez de León.

138. Servicio de Neonatología, Servicio de Ginecología, Servicio de Radiología y Servicio de Laboratorio de USP Clínica San José. MADRID. Jefe de Servicio de Neonatología: Dr. A. García-Sicilia López.

REGIÓN DE MURCIA

35. Servicio de Pediatría del Hospital Santa María del Rosell. CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. Calvo Celada.

103. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal del Noroeste. CARAVACA DE LA CRUZ (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. A. Garrido Sánchez.

106. Servicio de Pediatría del Hospital Naval del Mediterráneo. CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J. González Pérez.

108. Servicio de Pediatría del Hospital Cruz Roja. CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fandiño Eguía.

COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA

15. Servicio de Pediatría-Neonatología y Servicio de Ginecología del Hospital Virgen del Camino. PAMPLONA (Navarra). Jefe de Sección de Pediatría-Neonatología: Dr. J. Egüés Jimeno. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Ezcurdia Gurpegui.

PAÍS VASCO

41. Servicio de Pediatría del Hospital Ortiz de Zárate. VITORIA (Alava). Jefe de Servicio: Dr. A. Borderas Gaztambide.

48. Servicio de Pediatría de la Clínica Materna Ntra. Sra. de La Esperanza. VITORIA (Alava). Jefe de Servicio: Dr. R. Resines Llorente.

54. Servicio de Pediatría del Instituto de Maternología y Puericultura. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. S. Sanz Sánchez.

57. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil Enrique Sotomayor. CRUCES-BARACALDO (Vizcaya). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Rodríguez Soriano. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Rodríguez Escudero.

65. Servicio de Neonatología de la Clínica Virgen Blanca. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. R. Laplana Calvo.

COMUNIDAD VALENCIANA

33. Servicio de Pediatría del Hospital Marina Alta. DENIA (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Paricio Talayero.

71. Servicio de Neonatología del Hospital Infantil La Fe. VALENCIA. Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. C. Canosa.

80. Servicio de Pediatría del Hospital Francisco de Borja. 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.

122. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Lluís Alcanyís. XATIVA (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Calvo Rigual. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. G. Presencia Rubio.

123. Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. J. Brines Solanes.

125. Departamento de Pediatría del Hospital Casa de Salud. VALENCIA. Jefe de Departamento: Dr. C.A. Canosa.

131. Servicio de Pediatría del Hospital de La Plana. VILA-REAL (Castellón). Jefe de Servicio: Dr. J. Bonet Arzo.

PRINCIPADO DE ANDORRA

101. Servicio de Pediatría del Hospital Nostra Senyora de Meritxell. ANDORRA. Jefe de Servicio: Dr. M. Medina Rams.

CENTROS CON DATOS DISPONIBLES ÚNICAMENTE EN EL PERIODO 1976-79 (REFERIDOS SÓLO A RECIÉN NACIDOS VIVOS)

ANDALUCÍA

10. Servicio de Pediatría de la Residencia Maternal de la Ciudad Sanitaria de la S.S. Virgen del Rocío. SEVILLA. Jefe de Servicio: Dr. M. Recasens.

CASTILLA-LA MANCHA

11. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. Ntra. Sra. del Prado. TALAVERA DE LA REINA (Toledo). Jefe de Servicio: Dr. J. Ruiz Gómez.

GALICIA

26. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. Hermanos Pedrosa Posada. LUGO. Jefe de Servicio: Dr. A. Morales Redondo.

CENTROS QUE COLABORARON EN EL PERIODO 1980-2008, Y CUYOS DATOS NO SE INCLUYEN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE SÓLO COLABORARON DURANTE EL PERIODO DE PRUEBA

ANDALUCÍA

43. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. Virgen del Mar. ALMERIA. Jefe de Servicio: Dr. López Muñoz.

72. Servicio de Pediatría del Hospital General Santa María del Puerto. PUERTO DE SANTA MARIA (Cádiz). Jefe de Servicio: Dra. A. González del Amo.

PRINCIPADO DE ASTURIAS

88. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. Enrique Cangas. MURIAS-MIERES (Asturias).

EXTREMADURA

49. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. Polígono Nueva Ciudad. MERIDA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Arroyo Fernández.

COMUNIDAD DE MADRID

67. Servicio de Neonatología del Hospital La Paz. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Quero Jiménez.

CENTROS CUYOS DATOS NO FIGURAN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE NO ENVIARON DATOS DE RECIÉN NACIDOS MUERTOS

ANDALUCÍA

42. Servicio de Pediatría del Hospital Fernando Zamacola. CADIZ. Jefe de Servicio: Dr. J. Toscano Montes de Oca.

47. Servicio de Pediatría del Hospital General Primo de Rivera. JEREZ DE LA FRONTERA (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. J. Ortiz Tardío.

CENTROS EN PERIODO DE PRUEBA PARA SU INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2009

CASTILLA-LA MANCHA

147. Servicio de Pediatría del Hospital General. VILLARROBLEDO (Albacete). Jefe de Servicio: Dra. F. Castillo Ochando.

COMUNIDAD DE MADRID

148. Servicio de Pediatría del Hospital Infanta Sofía. SAN SEBASTIAN DE LOS REYES (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. A. Cañete Díaz.

CENTROS DE PRÓXIMA INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2009

CASTILLA-LA MANCHA

--. Servicio de Ginecología y Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital La Mancha Centro. ALCAZAR DE SAN JUAN (Ciudad Real).

CASTILLA Y LEÓN

--. Unidad de Neonatología del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. SALAMANCA.

GALICIA

--. Servicio de Neonatología del Complexo Hospitalario de Ourense. OURENSE. Jefe de Servicio: Dr. J. Casares Mouriño.

PAÍS VASCO

--. Servicio de Pediatría del Hospital Alto Deva. ARRASATE-MONDRAGÓN (Guipuzcoa).

COMUNIDAD VALENCIANA

125. Departamento de Pediatría del Hospital Casa de Salud. VALENCIA.

--. Servicio de Pediatría-Neonatos del Hospital Manises. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dra. I. Costa.

Notas:

Notas:

Notas:

Notas:

Notas:

Andalucía

Principado de Asturias

Cantabria

Castilla-La Mancha

Castilla y León

Comunidad Valenciana

Galicia

Región de Murcia