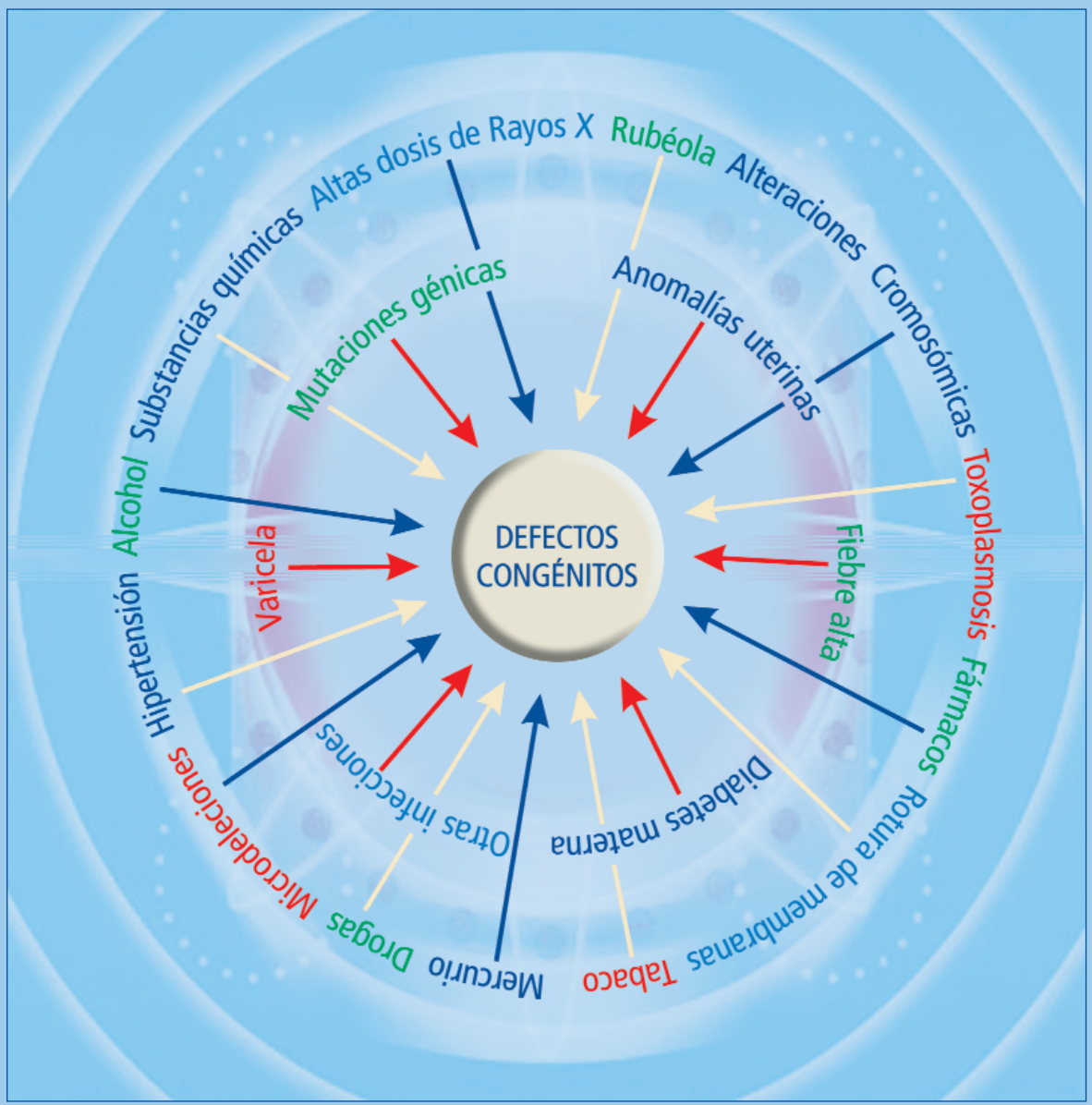
BOLETÍN DEL ECEMC:
Revista de Dismorfología y Epidemiología



Estudio Colaborativo Español
de Malformaciones Congénitas

Serie V, nº 9
2010
(ISSN: 0210-3893)

Editora:
M.L. Martínez-Frías
CIAC
Instituto de Salud Carlos III
Avda. Monforte de Lemos 5, Pabellón 3, 1ª Planta
28029, Madrid

Depósito Legal: M.11.254-1977

Imprime: C. García

Fecha de Impresión: Diciembre de 2010

Tirada: 1.000 ejemplares (más copias adicionales en CD)

© 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 2010

Datos correspondientes al año 2009

Disponible en Internet: http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2010_AF.pdf

Serie V, nº 9
2010

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). Professor and Vice Chair. Department of Pediatrics. University of Utah Sciences Center. 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

Biología del Desarrollo:

SALVADOR MARTÍNEZ PÉREZ.
Catedrático de Anatomía y Embriología Humana. Vicedirector del Instituto de Neurociencias. Universidad Miguel Hernández-CSIC. Sant Joan d'Alacant (Alicante).

ANGELA NIETO TOLEDANO
Directora de la Unidad de Neurobiología del Desarrollo, Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC, Sant Joan d'Alacant (Alicante).

Farmacología/Teratología Clínica:

FRANCISCO J. de ABAJO IGLESIAS.
(Farmacología). Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares. Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid).

FERNANDO GARCÍA ALONSO.
(Farmacología clínica). Director Científico. Grupo Ferrer Internacional. Barcelona.

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 Política Social. 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). Ex-Adjunto Unidad de Ortopedia Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Bioestadística:

DAVID PRIETO MERINO.
(Bioestadística). Lecturer. 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
MARÍA LOURDES CUEVAS CATALINA
GEMA LLORENTE CERRO
CONSUELO FERRERAS MÉNDEZ

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

Sección de Genética Clínica y Citogenética
MARÍA DOLORES SÁNCHEZ IZQUIERDO
MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ
MARÍA ISABEL ACEÑA VILLOSLADA
ALEXANDRA H. MACDONALD

Técnicos de laboratorio:
CRISTINA ARROYO MORENO
AZAHARA MALDONADO DE DIOS
MARÍA JOSÉ VELASCO GALICIA

Informática
MARIANO LLORENTE CERRO
FERNANDO SÁENZ PÉREZ
NURIA GONZÁLEZ CORDERO

Secretaría
MERCEDES RODRÍGUEZ ADRADA
MARÍA DE LOS ANGELES FERNÁNDEZ GUIJARRO

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

Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893

ÍNDICE

Editorial V

"The Clinical Delineation of Malformation Syndromes: Historical Prospective and Future Direction" (La delineación clínica de los síndromes malformativos: Evolución histórica y perspectivas futuras). *J.C. Carey*

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

- Síndrome de Coffin-Lowry: Presentación de un caso y Guías Diagnóstico-evolutivas y Anticipatorias. 2
  A. Sanchis, F. Martínez Castellano, M. Aleu, G. Pí, E. Ballester.
- Síndrome de Desorganización: Características y descripción del primer caso registrado en el ECEMC. 9
  J. González de Dios, E. Bermejo, J. Mestre, C. Ruipérez, M. Moya, L. Cuevas, M.L. Martínez-Frías
- Fosa nasal supernumeraria, una extraña malformación congénita. Primer caso registrado por el ECEMC. 15
  P. Cid Galache, J. M. Gómez Vida, L. Olivares Sánchez, R. Pérez Iañez, J. Casas Gómez, S. Broncano Lupiañez, A. Rodríguez Leal.
- Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. 20
  M.L. Martínez-Frías, E. Bermejo, L. Cuevas, Grupo Periférico del ECEMC.

II.- Citogenética y Genética molecular **43**

- ¿Qué hay en el ADN no codificante? 44
  J.L. Gómez-Skarmeta.
- ¿Qué son los Microarrays? Aplicación al diagnóstico de anomalías congénitas. 48
  M.D. Sánchez-Izquierdo, M.L. Martínez-Fernández, M.L. Martínez-Frías.
- Análisis clínico-epidemiológico de las niñas recién nacidas con síndrome de Turner y de aquellas con tres cromosomas X... 55
  I. Aceña, A. MacDonald, M.L. Martínez-Fernández, E. Bermejo, M.L. Martínez-Frías.

III.- Aspectos Epidemiológicos **67**

- Informe de Vigilancia Epidemiológica de anomalías congénitas en España: Datos registrados por el ECEMC en el período 1980-2009. 68
  E. Bermejo, L. Cuevas, Grupo Periférico del ECEMC, M.L. Martínez-Frías.

IV.- Teratología Clínica **101**

- Consumo de Cafeína en el Embarazo en Nuestro Medio y Riesgo para el Desarrollo Embrionario/Fetal.. 102
  E. Rodríguez Pinilla, Mª. M. Real Ferrero, C. Mejías, Mª.R. García Benítez, P. Fernández, Grupo Periférico del ECEMC y M.L. Martínez-Frías.

V.- Otros Resultados: Actividad Traslacional **111**

- Actividad de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2009. Análisis de la utilización del SITTE por los distintos especialistas médicos. 112
  C. Mejías Pavón, E. Rodríguez-Pinilla, P. Fernández Martín, Mª. M. Real Ferrero, Mª.R. García Benítez, M.L. Martínez-Frías.
- Resúmenes de los Posters presentados en la XXXIII Reunión Anual del ECEMC. 118

VI.- Otros aspectos **129**

- Hot Spots (Investigaciones importantes) 130
- Trabajos de lectura recomendada 132
- Noticias del ECEMC 133
- Fundación 1000 sobre defectos congénitos 134

VII.- Publicaciones del ECEMC en el período 2008-Septiembre 2010 ..... **137**

VIII.- Equipo de Colaboradores del Grupo Periférico del ECEMC en 2010 ..... **143**

IX.- Centros hospitalarios participantes en el ECEMC en el período 1976-2010 ..... **149**

ORGANISMOS Y ENTIDADES QUE DURANTE EL AÑO 2010 HAN CONTRIBUIDO AL MANTENIMIENTO DEL ECEMC Y SUS ACTIVIDADES, INCLUYENDO LOS DOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA

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

— Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

— Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

— Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

— 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 Sanidad, Política Social e Igualdad "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.

COMENTARIO EDITORIAL

LA DELINEACIÓN CLÍNICA DE LOS SÍNDROMES MALFORMATIVOS: EVOLUCIÓN HISTÓRICA Y PERSPECTIVAS FUTURAS*

Iniciar un diálogo actualizado sobre la delineación de los síndromes malformativos representa un discurso oportuno y relevante debido a tres hitos recientes. El primero de estos eventos y probablemente el más importante es el comentario de Raoul Hennekam[1] en 2007. En ese artículo Hennekam sostiene que una vez que la "era molecular comenzó", la delineación de un síndrome se ha hecho más complicada. Hennekam subrayó que el que ahora se sepa que las mutaciones de un único gen dan lugar a "diversas combinaciones de manifestaciones que (antes) habíamos considerado como entidades distintas" ha creado nuevos desafíos. El problema es si esos diferentes síndromes "deben mantenerse por separado o fusionarse" en un único trastorno. Volveremos a este dilema más adelante.

El segundo evento fue la publicación de una serie de artículos titulados "Los elementos de la Morfología", en 2009 en el *American Journal of Medical Genetics*[2]. Los seis artículos acompañados de una introducción fueron el producto final de una labor de cinco años de un Grupo de Trabajo Internacional (GTI) de 34 genetistas clínicos y dismorfólogos de Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia. Los autores de esos artículos propusieron definiciones y terminología estándar consensuada para más de 400 variaciones fenotípicas craneofaciales y de las extremidades. Con la creación de este GTI, se estableció una infraestructura que podría permitir un trabajo posterior sobre la nomenclatura y definición de los términos en sindromología. Trataremos este tema más adelante.

Por último, el año 2009 marcó el 40º aniversario de la publicación de la Primera Conferencia sobre la "Delineación clínica de los defectos congénitos", una reunión organizada por Victor McKusick en la Universidad John Hopkins en Baltimore, en la primavera de 2008. Durante cuatro años, de 1968 a 1971, el apreciado profesor de Genética Humana y Genética Médica (y ciertamente el padre fundador del área) dirigió estas conferencias anuales a las que asistieron muchos de los hoy reconocidos como pioneros de la genética médica. Las reuniones incluyeron conferenciantes invitados, coloquios científicos y presentaciones de pacientes; los

* Traducido por: Alexandra MacDonald, Isabel Aceña y Eva Bermejo

artículos solicitados y los informes de pacientes fueron publicados en una serie de "libros azules" de la National Foundation of March of Dimes, como la *Birth Defects Original Article Series* (estos libros azules de tapa dura son tesoros y todavía están en las estanterías de muchos de nosotros). Ahora, se considera que esos trabajos han impulsado el estudio de las malformaciones congénitas humanas; establecieron los principios de la genética humana en su aplicación al estudio de los defectos congénitos, y crearon un foro para documentar el **primer paso** en la delineación de los síndromes malformativos, la observación y documentación de un patrón único provisional de malformaciones. En la primera conferencia, se describieron por primera vez diversas entidades sindrómicas ahora bien establecidas, como el síndrome de Opitz BBB/G, el síndrome de Bixler, y el síndrome C. Otras, como el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, la secuencia de Pierre Robin (entonces "síndrome"), y el síndrome de Meckel-Gruber, fueron entonces más claramente delineados.

En esa primera Conferencia sobre la Delineación de Defectos Congénitos, tuvieron lugar dos charlas grandiosas: 1) Una conferencia del Dr. McKusick titulada "*On Lumpers and Splitters or Nosology of Genetic Disease*" (un documento que deberían leer de forma periódica todos los estudiantes de medicina y las autoridades correspondientes[3]), y 2) una conferencia del Dr. John Opitz, titulada "*The Study of Malformation Syndromes in Man*"[4]. Ambas conferencias presentaron los principios básicos de delineación de síndromes, ahora familiares para todos nosotros en los campos de genética médica y clínica.

El objetivo de este Comentario Editorial es celebrar y llamar la atención sobre estos eventos (como se ha hecho en los párrafos anteriores), para proporcionar una base histórica de los conceptos de **síndrome** y **delineación de síndromes**, y sugerir la necesidad de replantear la definición de los términos clave y las agrupaciones nosológicas de los defectos congénitos.

Nomenclatura y Definición del Término "Síndrome": desde el año 1975 tres diferentes grupos de trabajo internacionales han propuesto definiciones recomendadas para los términos de uso común sobre defectos morfológicos (por ejemplo, malformación, deformación y síndrome):
1) En febrero de 1975, un grupo de apreciados genetistas clínicos incluyendo a David W. Smith, John M. Opitz, Robert J. Gorlin y M. Michael Cohen, Jr., se reunieron en los Institutos Nacionales de Salud para "discutir sugerencias de clasificación, nomenclatura y denominación de malformaciones". En aquella reunión se propuso el término "anomalada" para lo que ahora llamamos secuencia (el término fue abandonado y sustituido por "secuencia" en la siguiente reunión). En la conferencia de 1975, el término síndrome malformativo se definió como "un patrón reconocido de malformaciones, que presumiblemente tienen la misma etiología y comúnmente no es interpretado como consecuencia de un único y localizado error de la morfogénesis, como por ejemplo, el síndrome de Down"[5].
2) La segunda reunión fue presidida por el Dr. Jurgen Spranger asistiendo también los doctores Opitz y Smith, y cuyos resultados fueron publicados como un artículo en

Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893

la revista *Journal of Pediatrics* en 1982[6]. Como se ha mencionado antes, el término "anomalada" fue reemplazado por "secuencia" (actualmente en uso); "síndrome" se definió como un "patrón de múltiples anomalías que se considera que están relacionadas **patogénicamente** (negrita añadida por mí) y que no representan una única secuencia o un defecto de zona politópico". El término "defecto de zona politópico" se definió también en el artículo.
3) El tercer Grupo de Trabajo Internacional se reunió en Berlín en 1987[7]. El consenso de los participantes en esa reunión indicó que el término "síndrome" debería referirse a su significado original, tal como escribió Gruneberg en su libro de 1974[8]. "Síndrome" denotaba una "entidad definida causalmente" y se definió específicamente en la reunión de Berlín como un "patrón reconocible de anomalías que se sabe o se cree que están **causalmente** relacionadas". Nótese que el término causalmente sustituyó al término "patogénicamente" que se había propuesto en la segunda reunión. Spranger, que había presidido el segundo grupo, fue autor de la sección específica "¿Qué es un síndrome?" (un título similar al que utilizó Hennekam en su Comentario editorial en el año 2007) y cerró su artículo indicando que el término "síndrome" no debería aplicarse a "los defectos de zona de desarrollo politópicos y a las secuencias", haciendo la distinción entre estas diferentes clases de patrones malformativos. Los autores señalaron que el término "síndrome" en su uso médico común no sólo tiene una connotación causal, sino también patogénica.

Es notable que ningún grupo se ha reunido en las dos últimas décadas, mientras en la literatura se ha escrito mucho sobre el uso de los términos "secuencia" y "asociación", ambos discutidos en la reunión de Berlín. La definición del término síndrome, acordada en la reunión de Berlín - ahora utilizada por genetistas de todo el mundo - es una designación más específica que la que se usa de forma inespecífica en la medicina convencional.

En publicaciones anteriores, John Opitz[4,9] ha esbozado las etapas de la delineación y definición de los síndromes (**delineación** se refiere al estudio del fenotipo y la historia natural, mientras que **definición** se refiere a la dilucidación de la causa):
1) La primera etapa es la observación inicial de las diferentes anomalías descritas en el primer (o primeros) paciente/s. Aquí la probabilidad de que lo observado se corresponda con un verdadero síndrome (a los que Opitz se referiría como "síndrome causal o verdadero") y un patrón discreto y discontinuo, aumenta cuantas más "anomalías tenga el paciente" y cuanto "más raras sean estas anomalías en la población normal".
2) La segunda etapa de delineación y definición de un síndrome se llama génesis formal (un término que no ha llegado a ser comúnmente usado en la comunidad de genetistas), e implica la identificación de un conjunto similar de anomalías en un número cada vez mayor de pacientes; aquí se exponen los límites y criterios clínicos del nuevo síndrome, **el segundo paso de la delineación del síndrome** (como he sugerido yo mismo en una editorial reciente[10]).
3) La tercera etapa - génesis causal - se alcanza cuando se determina la base

subyacente de la entidad particular de que se trate. Esto se realiza normalmente cuando se reconoce una anomalía cromosómica, ocurrencia familiar (lo que sugiere una base mendeliana determinada), una mutación genética que causa la enfermedad, o una etiología ambiental bien caracterizada.

Ahora volvamos al Comentario de Hennekam. Los recientes avances en biología molecular han proporcionado claridad y conocimiento sobre muchos aspectos de los síndromes malformativos, pero, como sugiere Hennekam, han creado nuevos desafíos (véase la Figura 1 en su Comentario). Por ejemplo, la misma mutación del gen *FGFR2* se ha observado que causa el síndrome de Crouzon en un paciente y el síndrome de Pfeiffer en otro. Otro ejemplo consiste en el reconocimiento de que ciertos síndromes bien establecidos se sabe que son causados por varios genes diferentes (por ejemplo, el síndrome de Bardet-Biedl, que ahora se sabe que es causado por al menos 13 genes diferentes). Un tercer ejemplo es también una historia común en años recientes: diferentes mutaciones en un gen particular pueden causar diferentes entidades fenotípicas bien establecidas previamente (por ejemplo, mutaciones en el *COL2A1* producen por lo menos siete entidades diferentes incluyendo el síndrome de Stickler, síndrome de Kniest, etc). Por lo tanto, ahora en el diagnóstico de estos síndromes, ¿llamamos a este último grupo de condiciones colagenopatías de tipo 2 y lo dejamos así? No, por supuesto que no. La historia natural y la evolución clínica de estos diferentes y bien caracterizados fenotipos son muy distintas. ¿Podemos simplificar el tema diciendo que hay un "espectro" o un continuum? De nuevo, no; tenemos que tener en cuenta tanto el fenotipo específico del paciente como el particular genotipo en nuestro asesoramiento y orientación para el paciente y su familia (véase la recomendación formulada por Robin y Biesecker, de utilizar un sistema de nomenclatura de múltiples ejes en estas condiciones[11]).

Propuesta: Convocar nuevamente a un grupo internacional sobre términos: El dilema aquí descrito y detallado por Hennekam en su provocador trabajo me ha llevado a proponer que un Grupo de Trabajo Internacional debería reunirse y revisar las definiciones de los términos y la nomenclatura de los defectos morfológicos. En particular, deberían aclararse a la luz de los avances moleculares de las dos últimas décadas las definiciones de síndrome, secuencia, asociación, defectos politópicos de zona de desarrollo y espectro. El término "secuencia" a menudo se utiliza indistintamente con el de "defecto de zona de desarrollo"; es preciso aclarar su distinción en la literatura. Me gustaría afirmar que hemos llegado a una nueva era en la delineación clínica de los defectos congénitos.

John C Carey, MD, MPH
Professor of Pediatrics
University of Utah Health Sci Ctr
419 Wakara Way, Suite 213
Salt Lake City, UT 84108
John.Carey@hsc.utah.edu

Referencias

1. Hennekam RCM. Invited Comment: What to call a syndrome. Am J Med Genet, Part A. 2007;143A: 1021 -1024.
2. Allanson G, Biesecker LG, Carey JC, Hennekam RCM. The Elements of Morphology: Introduction. Am J Med Genet, Part A.2009; 149A:2-5.
3. McKusick VM. On lumpers and splitters, or the nosology of genetic disease. Birth Defects: Original Article Series. 1969; V (1):23-32.
4. Opitz JM, Herrmann J, Dieker H. The study of malformation syndromes in man. Birth Defects: Original Article Series.1969;V(2): 1-10.
5. Smith DW. Classification and nomenclature and naming of morphological defects. J Pediatr. 1975;87(1): 162-164.
6. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzacher HG, and Smith DW. Errors of morphogenesis: concepts and terms; Recommendations of an International Working Group. J Pediatr. 1982; 100 (1): 160-165.
7. Opitz JM, Czeizel A, Evans JA, Hall JG, Lubinsky MS, and Spranger JW. Nosologic Grouping in Birth Defects. Human Genet. 1987; 382-385.
8. Gruneberg H. Animal Genetics and Medicine.1947. PB Hoeber, NY, page 296.
9. Opitz JM, Herman J, Pettersen JC, Bersu ET, Colacino SC. Terminological, diagnostic, nosological, and anatomical developmental aspects of developmental defects in man. Adv Hum Genet.1979; 1:71-164.
10. Carey JC. Invited Comment: The second step in syndrome delineation: who belongs and who does not? Thoughts generated by the paper on Floating-Harbor syndrome by White and colleagues. Am J Med Genet, Part A, 2010; 152A:819-820.
11. Robin NH, Biesecker LG. Considerations for a multiaxis nomenclature system for medical genetics. Genet Med. 2001; 3:290-293.

EDITORIAL COMMENT

THE CLINICAL DELINEATION OF MALFORMATION SYNDROMES: HISTORICAL PROSPECTIVE AND FUTURE DIRECTION

Initiating a current dialogue on the delineation of malformation syndromes represents a timely and relevant discourse because of three recent landmarks. The first of these events -and likely the most important- is the 2007 Commentary by Raoul Hennekam[1]. In this piece, Hennekam argues that once the "molecular era started", the delineation of a syndrome became more complicated. He underscored the fact that mutations of a single gene are now known to cause "various combinations of manifestations, which (before) we had delineated as the distinct" entities and this created new challenges. The problem became whether these various syndromes "should be kept separate or merged" into a single disorder. We will return to this dilemma below.

The second event was the publication of a series of papers entitled "The Elements of Morphology" in 2009 in the *American Journal of Medical Genetics*[2]. The six articles accompanied by an introduction were the end product of five years of work of an International Working Group of 34 clinical geneticists and dysmorphologists from the United States, Canada, Europe and Australia. The authors of these articles proposed standardized consensus definitions and terminology for more than 400 phenotypic variations of the craniofacies and limbs. With the establishment of this working group, an infrastructure was established that could allow for further work on the nomenclature and definition of terms in syndromology. More on this below.

Lastly, 2009 marked the 40th anniversary of the publication of First Conference on the "Clinical Delineation of Birth Defects", a meeting hosted by Victor McKusick at John Hopkins University in Baltimore the previous spring. Over four years, 1968 to 1971, the esteemed Professor of Human and Medical Genetics (and certainly the founding father of the field) orchestrated these annual conferences attended by many of the now recognized pioneers in medical genetics. The meetings included invited lectures, scientific talks and patient presentations; the solicited papers and patient reports were published in a series of "blue books" by the National Foundation of March of Dimes as the *Birth Defects Original Article Series* (these blue hard-bound books are treasures and are still on the shelves of many of us in the field). These works are now considered to have galvanized the study of human congenital malformations; they established the principles of human genetics as applied to the

Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893

study of birth defects and created a forum for documenting the **first step** in the delineation of malformation syndromes, the observation and documentation of a provisionally unique pattern of malformation. At the first conference, several now well established syndromic entities, such as the Opitz BBB/G syndrome, the Bixler syndrome and the C syndrome, were originally reported. Other conditions, including Smith-Lemli-Opitz syndrome, the Pierre Robin sequence (then "syndrome") and the Meckel-Gruber syndrome, were more clearly delineated.

At that First Conference on the Delineation of Birth Defects, two monumental talks occurred: 1) An evening lecture by Dr. McKusick entitled "On Lumpers and Splitters or Nosology of Genetic Disease" (a paper that should be read by all students and authorities alike on a periodic basis[3]) and 2) a seminal lecture by Dr. John Opitz, "The Study of Malformation Syndromes in Man"[4]. Both presentations introduced the basic tenets of syndrome delineation now familiar to all of us in the fields of medical and clinical genetics.

The objective of this Comentario Editorial is to celebrate and draw attention to these events (accomplished in the above paragraphs), to provide a historical background for the concepts of **syndrome and syndrome delineation**, and to suggest the need for rethinking the definition of the key terms and nosologic groupings in birth defects.

Nomenclature and Definition of the Term Syndrome: recommended definitions for the commonly used terms of morphological defects (e.g. malformation, deformation and syndrome) have been proposed by three different international working groups since 1975:

1) In February 1975, a group of esteemed clinical geneticists including David W. Smith, John M. Opitz, Robert J. Gorlin and M. Michael Cohen, Jr., met at the National Institutes of Health to "discuss suggestions for classification, nomenclature and naming malformations." At that meeting the term "anomalad" was proposed for what we now call a sequence (the term was abandoned and superseded by sequence at the next meeting). At the 1975 conference, malformation syndrome was defined as "a recognized pattern of malformation presumably having the same etiology and currently not interpreted as a consequence of a single localized error in morphogenesis, e.g. Down syndrome."[5]

2) The second meeting was chaired by Dr. Jurgen Spranger and also included Drs. Optiz and Smith and was published in the *Journal of Pediatrics* in 1982[6]. As mentioned, the term "anomalad" was replaced by sequence (now in current use); syndrome was defined as a "pattern of multiple anomalies thought to be **pathogenetically** related and not known to represent a single sequence or polytopic field defect" (my bold). The term polytopic field defect was also defined in their article.

3) The third International Working Group convened in Berlin in 1987[7]. The consensus of the participants at that meeting indicated that the term syndrome should relate to its original meeting as written by Gruneberg in his book of 1974[8]. Here syndrome denoted a "causally defined entity" and was specifically defined

at the Berlin meeting as a "recognizable pattern of anomalies which are known or thought to be **causally** related." Note that the term causally replaced the term pathogenetically that had been proposed at the second meeting. Spranger, who had chaired the second group, authored the specific section "What is a Syndrome" (a title similar to what Hennekam used in his 2007 Commentary) and closed his piece of the paper by indicating that the term syndrome should not be applied to "polytopic field defects and sequences", making the distinction between these different classes of malformation patterns. The authors pointed out that the term syndrome in common medical usage has not only a causal, but also a pathogenetic, connotation.

Notably, no working group has met over the last two decades while there has been considerable coverage in the literature on the use of the terms sequence and association, both discussed at the Berlin meeting. The revised consensus term for syndrome proposed at the Berlin meeting - now ideally used by geneticists throughout the world – is a more specific designation than the more nonspecific usage in conventional medicine.

In prior publications, John Opitz[4,9] had outlined the stages of syndrome delineation and definition (**delineation** referring to the study of phenotype and natural history, while **definition** to the elucidation of cause):
1) The first stage is the initial observation of the multiple anomalies in the originally described patient (or patients). Here the likelihood that the observation is a true syndrome (referred to by Opitz as "causal or true syndrome") and a discrete, discontinuous pattern increases the more "anomalies that the patient has" and the "more rare these anomalies are in the normal population".
2) The second stage of a syndrome delineation and definition called formal genesis (a term that has not reached common usage in the genetics community) involves the identification of a similar set of anomalies in an increasing number of patients; here the clinical boundaries and clinical criteria of the emerging syndrome, the **second step of syndrome delineation** (as suggested by myself in a recent editorial[10]) are set forth.
3) The third stage -causal genesis- is achieved when the underlying basis of the particular entity is determined. This is usually accomplished by the recognition of a chromosome abnormality, familial occurrence (suggesting a certain Mendelian basis), a disease-causing gene mutation, or a well-characterized environmental etiology.

Now let us return to Hennekam's Commentary. Recent advances in molecular biology have provided clarity and insight into many aspects of malformation syndromes, but, as suggested by Hennekam, have created new challenges. (See Figure 1 in his Commentary). For example, the exact same mutation of the *FGFR2* gene has been observed to cause Crouzon syndrome in one patient and Pfeiffer syndrome in another. Another example consists of the recognition that certain well established syndromes are now known to be caused by several different genes (e.g. Bardet-Biedl syndrome is now known to be caused by at least 13 different genes). A third

Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893

example is also a common story in recent years: different mutations in a particular gene can causes several different previously well established phenotypic entities (e.g. mutations in *COL2A1* produce at least seven different discrete entities including Stickler syndrome, Kniest syndrome, etc.). So now in diagnosing these syndromes do we simply call this latter group of conditions the type 2 collagenopathies and leave it at that? No, of course not. The natural history and clinical outcome of these various well-characterized phenotypes are quite different. Do we simplify the issue by stating that there is a "spectrum" or continuum? Again, no; we have to take into account both the specific phenotype of the patient and the particular genotype in our counseling and guidance for the patient and family (see the recommendation by Robin and Biesecker to use a multiaxis nomenclature system for this scenario[11]).

Proposal: Reconvene an international working group on terms: the dilemma described here and detailed by Hennekam in his provocative paper has led me to propose that an International Working Group should convene and revisit the definitions of the terms and nomenclature in morphologic defects. In particular, the definitions of syndrome, sequence, association, polytopic field defect and spectrum should be clarified in light of the molecular advances of the last two decades. The term sequence is often used interchangeably with developmental field defect; the distinction needs clarification in the literature. I would assert that we have reached a new era in the clinical delineation of birth defects.

John C Carey, MD, MPH
Professor of Pediatrics
University of Utah Health Sci Ctr
419 Wakara Way, Suite 213
Salt Lake City, UT 84108
John.Carey@hsc.utah.edu

References: See in page IX.

I.
DISMORFOLOGÍA Y GENÉTICA CLÍNICA

SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y GUÍAS DIAGNÓSTICO-EVOLUTIVAS Y ANTICIPATORIAS

A. Sanchis[1,2], F. Martínez Castellano[3], M. Aleu[4], G. Pí[2,5], E. Ballester[1]

[1] *Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia*
[2] *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia. Grupo U724.*
[3] *Servicio de Genética del Hospital Universitario La Fe. Valencia*
[4] *Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Valencia*
[5] *Servicio de Pediatría del Hospital La Ribera. Alzira (Valencia)*

Summary

Title: Coffin-Lowry syndrome: Report of a case and diagnostic-evolutive anticipatory guidances.

Coffin-Lowry syndrome (CLS) is a syndromic form of X-linked mental retardation, which is characterized in male patients by psychomotor delay and growth retardation, large soft hands with distally tapering fingers, and other skeletal anomalies. Characteristic features change and become more marked with age but are already apparent by the second year of life. About 20% of patients have paroxysmal drop attacks in response to unexpected noises or tactile stimuli. Sensorineural deafness has been reported, rarely with late onset. Female heterozygotes commonly express the condition to a less severe degree, but psychotic behaviour may also be an occasional manifestation.

CLS is caused by mutations in RSK2 gene, located at Xp22.2, which encodes a growth factor-regulated serine-threonine protein kinase in the RASMAPK signalling pathway. Mutations are extremely heterogeneous, and a high rate of new mutations and germinal mosaicism are also reported. Gene expression and protein synthesis, mediated by the transcription factor CREB, play an important role in memory and learning. RSK2 actives CREB by phosphorylation and is also required for osteoblasts differentiation and function, mediated by phosphorylation ATF4. This suggests that loss of RSK2 function may contribute to the cognitive deficits and skeletal anomalies in CLS patients.

A 10-year-old patient with typical phenotype is described here. He and his mother have a new mutation (c.407C>T) not previously described. We review clinical, etiologic, diagnostic and molecular aspects of CLS.

Introducción

El síndrome de Coffin-Lowry (CLS, de sus siglas en inglés) (OMIM # 303600) fue descrito por ambos autores en 1966[1] y 1971[2] respectivamente, y representa una forma infrecuente de retraso mental (RM) ligado al X. Su frecuencia se ha calculado en un intervalo de 1/50.000-100.000 varones[3]. Además, incluye retraso del crecimiento postnatal, anomalías esqueléticas, déficit importante del lenguaje y con frecuencia hipoacusia, anomalías dentales y trastorno paroxístico del movimiento. Con la edad, se agravan los rasgos fenotípicos, y la esperanza de vida se acorta por complicaciones cardíacas, neurológicas y respiratorias secundarias a la cifoescoliosis. Mientras que los varones afectados presentan RM grave, importantes problemas de aprendizaje y trastorno de la memoria, las mujeres portadoras pueden ser física y mentalmente normales o presentar retraso mental medio, inteligencia límite, cambios faciales, manos típicas, obesidad, talla baja y desarrollo de cuadros psicóticos a partir de la segunda década de la vida.

El CLS se incluye dentro del grupo de síndromes asociados a RM causados por anomalías en genes que están involucrados en mecanismos epigenéticos.

En este artículo se describe el caso de un paciente de 10 años, y se revisan los aspectos clínicos, etiológicos y moleculares.

Caso clínico

Varón de 10 años de edad remitido a la consulta por retraso mental y motor importante de causa desconocida y dismorfia facial. Presenta un buen estado de nutrición, con peso de 33 Kg. (percentil 50), talla baja de 124,5 cm, (muy por debajo del percentil 3) y un perímetro craneal adecuado, de 52,5 cm (p25-50%). El retraso mental es evidente, con déficit grave de lenguaje (no compone frases), comportamiento inquieto e incontrolable y deambulación inestable con amplia base de sustentación. No controla esfínteres.

En la exploración física destaca dismorfia facial

consistente en cara redonda con frente abombada, hipertelorismo, hendiduras palpebrales hacia abajo, epicantus, nariz corta, filtrum largo y liso, boca abierta con labios gruesos, paladar ojival, dientes pequeños e incisivos superiores separados, orejas de implantación baja con lóbulos pequeños (Figura 1). También presenta las siguientes alteraciones esqueléticas: cifosis dorsal alta, hombros caídos, antebrazos gruesos y deformidad torácica con pectus carinatum. Las articulaciones son laxas, las manos son anchas con dedos cortos, más gruesos en la parte proximal y afilados distalmente (Figura 2). El resto de la exploración es normal. En la radiografía de mano se observa correlación de edad ósea y cronológica y braquidactilia con falanges terminales triangulares y adelgazadas.

El parto fue a término, eutócico, tras un embarazo sin complicaciones, con parámetros perinatales de crecimiento normales. En el primer año se observó hipotonía con retraso del desarrollo psicomotor evidente y a partir del 2º año retraso del crecimiento. Nunca ha presentado convulsiones ni trastornos paroxísticos del movimiento.

Los estudios que se le habían realizado previamente descartaron hipotiroidismo, metabolopatías y mucopolisacaridosis. El EEG era anodino y las imágenes de Resonancia magnética cerebral no mostraron alteraciones. El estudio cromosómico fue normal (46,XY), habiéndose descartado también el Síndrome de X Frágil y la microdeleción del brazo largo del cromosoma 22. Se le realizó un Array-CGH (Agilent aCGH 44K) que no puso de manifiesto alteraciones de dosis génica que pudieran ser responsables del cuadro clínico del paciente.

La madre también tiene talla baja (147 cm), obesidad troncular, facies redonda y peculiar, con hipertelorismo, orejas de soplillo y manos semejantes a las de su hijo. En la entrevista refiere que lleva una vida normal, aunque su lenguaje es pobre en vocabulario y construcción. Tiene otra hija de 16 años que define como normal y niega la existencia de familiares con retraso mental.

Análisis molecular

Clínicamente, el cuadro del paciente sugería el diagnóstico de CLS. Por ello, se decidió realizar el estudio molecular del gen RSK2 localizado en el cromosoma Xp22.2-p22.1. Se estudiaron los 21 exones del gen RSK2 donde se localizan todas las mutaciones conocidas de este síndrome, junto con las secuencias intrónicas flanqueantes, mediante PCR a partir de oligonucleótidos cebadores específicos[4]. Tras un tratamiento con ExoSAP-IT (USB), los productos amplificados fueron secuenciados en ambos sentidos (BigDye Terminator Cycle sequencing v1.0) y analizados en el secuenciador ABIPRISM 3130xl (Applied Biosystems).

FIGURA 1. Facies típica con boca abierta, labios gruesos, incisivos separados, hendiduras palpebrales hacia abajo, orejas de implantación baja.

FIGURA 2. Manos anchas, regordetas, con falanges proximales abultadas.

Los resultados mostraron un cambio sinónimo en el exón 10 (c.798C>A), correspondiente a una variante polimórfica sin repercusión clínica, así como el cambio de nucleótido c.407C>T en el paciente y también en la madre, que es portadora en heterocigosis. Este cambio implica la sustitución del aminoácido alanina por valina en la posición 136 de la proteína, y no se ha descrito previamente como mutación patogénica ni como variante polimórfica. No obstante, supone la modificación de un aminoácido muy conservado evolutivamente, tanto en otras especies de vertebrados (genes ortólogos) como en otros miembros de la familia génica (genes parálogos), y que forma parte del dominio catalítico serina/treonina protein quinasa. Además, afecta al primer nucleótido del exón 6, por lo que podría alterar el correcto procesamiento del ARN mensajero.

Mediante el estudio *in silico* del grado de ajuste a las secuencias consenso de procesamiento (http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html), se puede predecir que la sustitución de una citosina por una timina, como primer nucleótido del exón, supone una ligera reducción en la eficacia del reconocimiento de la secuencia aceptora del exón 6 (de un *score* de 72 a 66). Por otra parte, la predicción de elementos reguladores del procesamiento con otra herramienta bioinformática (ACESCAN2 Web Server; URL http://genes.mit.edu//acescan2/index.html) indica que la mutación genera un elemento silenciador del procesamiento (ESS) que aparentemente inhibiría el reconocimiento correcto del exón 6.

Como conclusión, se describe una mutación nueva (c.407C>T) identificada en un paciente con el síndrome de Coffin-Lowry y en su madre. Esta mutación podría asociarse a un doble mecanismo patológico, ya que por un lado modifica un aminoácido muy conservado evolutivamente que forma parte del dominio catalítico de la proteína para la que codifica el gen RSK2, y por otra parte el análisis bioinformático predice que el cambio de nucleótido afecta al procesamiento correcto del ARN mensajero mediante la aparición de una secuencia silenciadora del procesamiento (ESS).

Diagnóstico diferencial

Aunque con la edad el diagnóstico clínico es más fácil al evolucionar a un fenotipo característico, habría que realizar un diagnóstico diferencial fundamentalmente con el hipotiroidismo y con el síndrome del X Frágil, pero también con los siguientes síndromes de herencia ligada al X:

1) ATR-X o alfa Talasemia con retraso mental (OMIM 300032). Estos varones suelen tener anomalías genitales y en su sangre periférica se detecta hemoglobina H. Las portadoras no muestran signos clínicos patológicos.

2) Síndrome FG (OMIM 309550), en el que las anomalías gastrointestinales son muy frecuentes.

3) Síndrome de Borjeson-Forssmann-Lehmann (OMIM 301900), que cursa con microcefalia, hipogonadismo y facies típica.

Guías diagnósticas-evolutivas y anticipatorias

Es muy difícil diagnosticar a estos pacientes al nacimiento y durante los primeros meses de vida, por lo que sólo con los cambios físicos que van apareciendo progresivamente con la edad, se logra establecer un diagnóstico clínico[5]. Sin embargo, dada la gran importancia que tiene su diagnóstico precoz, vamos a ofrecer una serie de consideraciones que ayuden a ese reconocimiento temprano.

En la Tabla 1 se resumen las principales características de los pacientes con CLS. En cualquier niño lactante cuya evolución empiece por presentar algunos de los siguientes rasgos, se debe incluir este síndrome como sospecha diagnóstica:

- *Somatometría:* Aunque habitualmente normales al nacer, la talla y el peso caen por debajo del percentil 3 en los hemicigotos y en un 50% de las heterocigotas en el período de lactancia. Durante el primer año muestran retraso de las adquisiciones motoras.

- *Facies:* Los cambios faciales son progresivos y llamativos a partir de los 2 años. Con la edad aumenta la protrusión de los pliegues supraorbitarios y de los labios, muy gruesos, con boca abierta. El pelo es tieso y tosco. La frente es prominente y ancha y el occipucio es plano. Se hacen más evidentes el hipertelorismo, las hendiduras palpebrales estrechas y hacia abajo, las cejas arqueadas y pobladas, y la ptosis e hipoplasia medio facial con nariz de "boxeador". Estos rasgos componen el aspecto facial más típico. Durante la lactancia, la mandíbula es pequeña, pero con la edad es frecuente el prognatismo. Las características faciales de las mujeres portadoras son menos acusadas, pero algunas tienen una cara tosca, con ojos muy separados e inclinación de las fisuras palpebrales hacia abajo, y labios gruesos. Suelen ser obesas y de talla baja. Los rasgos más acentuados se observan en mujeres

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY

DIAGNÓSTICO	CLÍNICO	VARONES AFECTADOS FACIES Y MANOS TÍPICAS	MUJERES PORTADORAS (FENOTIPO NORMAL / MEDIO)
	ETIOLÓGICO	MUTACIÓN RSK2 (50%) < FUNCIÓN PROTEÍNA	
RIESGO DE RECURRENCIA	ESPORÁDICO (80%) MADRE PORTADORA MOSAICISMO GERMINAL	MITAD HIJOS VARONES AFECTADOS	MITAD HIJAS PORTADORAS
NEUROLÓGICO	RETRASO MENTAL RETRASO MOTOR DÉFICIT DE LENGUAJE TRASTORNO PAROXÍSTICO DEL MOVIMIENTO		
ESQUELÉTICO	TALLA BAJA DEFORMIDAD TORÁCICA ESCOLIOSIS RADICULOPATÍA		
ODONTOLÓGICO	OLIGODONCIA, PROGNATISMO PÉRDIDA PREMATURA DE DIENTES DEFINITIVOS		
SENSORIAL	HIPOACUSIA CATARATAS Y DEGENERACIÓN RETINIANA PRECOZ		
CARDIOLÓGICO	PROLAPSO MITRAL MIOCARDIOPATÍA		
ACORTAMIENTO ESPERANZA DE VIDA	PROBLEMAS CARDÍACOS RESPIRATORIOS Y NEUROLÓGICOS		

portadoras con menor inteligencia, y todo ello está en relación con el patrón de inactivación del cromosoma X.

- *Esqueleto:* El cráneo puede ser grande, con grave retraso en el cierre de la fontanela pero también se describe microcefalia. Las manos son anchas y blandas con dedos finos en la parte distal y anchos en la proximal. En ocasiones, se observa un pliegue horizontal corto en la región hipotenar. Las uñas son cortas y anchas. Es frecuente el pectus carinatum/excavatum, asociado o no a un esternón corto y bífido. Con el crecimiento desarrollan cifosis/escoliosis torácica que exacerba la cortedad de la talla. Radiológicamente se observa un calvario grueso, displasia de los cuerpos vertebrales y de la unión toraco-lumbar. La edad ósea suele estar retrasada, las falanges distales pueden ser en palillo de tambor o hipoplásicas, con pseudoepífisis en los metacarpianos y las falanges medias suelen estar mal modeladas. A partir de la segunda década de la vida, desarrollan frecuentemente calcificación de los ligamentos paravertebrales con estrechez del canal espinal cervical que produce radiculomielopatía, resultando en una postura con acentuación de la lordosis cervical. La hipotonía y la laxitud ligamentosa, predisponen a hernias y pies planos.

- *Sensorial:* Son frecuentes la hipoacusia neurosensorial, que acentúa más el déficit de lenguaje, y la presencia de cataratas y cambios retinianos precoces.

- *Neurológico:* Se ha descrito agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso, hidrocefalia no obstructiva, asimetría de ventrículos cerebrales, infartos talámicos y disminución del volumen cerebral (hipocampo, lóbulo temporal y cerebelo), que se relacionan con el grado de RM existente.

Hacia los 10 años de vida, hasta un 20% de los varones afectados sufren trastorno paroxístico del movimiento *(Drop attacks)*, consistente en episodios de pérdida de tono muscular en miembros inferiores y cuello, con caída al suelo pero sin pérdida de conciencia como consecuencia de un estímulo táctil o auditivo inesperado, y con recuperación inmediata. Pueden llegar a sufrir más de 20 al día resultando muy invalidantes, ya que pueden confinar al paciente a una silla de ruedas. Aunque se ha descrito que hasta un 5% de pacientes

presentan crisis epilépticas infantiles, estos episodios no registran actividad epiléptica electroencefalográfica durante su ocurrencia, ni están desencadenados por risa o emociones como la cataplejia, aunque comparten apariencia clínica con ella y también con las reacciones patológicas de sobresalto (hiperekplejia) con aumento de tono en miembros superiores[6-7]. Se han intentado múltiples tratamientos con clonacepan, tiagabina, varios antiepilépticos, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos y, recientemente, el oxibato sódico o gamma hidroxibutirato, también utilizado en la narcolepsia, sin la absoluta resolución de las crisis[6,8-9]. La presencia de estos trastornos paroxísticos del movimiento se ha intentado relacionar con determinado tipo de mutaciones en el gen RSK2, pero no se ha podido demostrar[10].

- *Odontología:* Además del pseudoprognatismo provocado por la hipoplasia del tercio medio facial, es frecuente el retraso de la dentición, la hipodoncia y la enfermedad periodontal con pérdida prematura de dientes definitivos[11].

- *Cardiológico:* Hasta un 15% de los afectados tienen prolapso de la válvula mitral en la adolescencia[12]. Las complicaciones cardiológicas, como el desarrollo de miocardiopatía, contribuyen a la muerte prematura, junto a la neumopatía secundaria a las deformidades torácicas.

Genética

Menos de la mitad de los pacientes con un cuadro clínico altamente sugestivo de este síndrome presentan mutaciones en el gen *RSK2* (también conocido como *RPS6KA3*) en Xp22.2-p22.1[13]. Este gen, que tiene 22 exones, codifica una proteína kinasa de serina-treonina, que participa en la ruta de activación del factor de crecimiento MAPK (*Ras-Mitogen-Activated Protein Kinase*). Los genes de la familia RAS promueven la proliferación y la supervivencia celular, y frecuentemente se encuentran mutaciones activadoras en algunos de ellos en tumores humanos.

Las mutaciones del CLS se detectan a lo largo de todo el gen y no muestran correlación fenotipo/genotipo, habiéndose observado también mosaicismo germinal que hay que valorar al predecir el riesgo de recurrencia. Las mutaciones conocidas son extremadamente heterogéneas, se han descrito más de 140, mayoritariamente únicas que suelen dar lugar a una ausencia de la proteína, una parada temprana y cambios de aminoácido que afectan a regiones críticas[14-15].

Muchas de estas mutaciones son *de novo*, por lo que son habituales los casos esporádicos (cerca del 80%). Cambios puntuales que dan lugar a una proteína mutante con cierta actividad residual se detectan en los pacientes con manifestaciones más leves, o incluso en formas inespecíficas de retraso psicomotor [16].

El estudio de la proteína kinasa RSK2 por análisis Western Blot usando ARN de una línea celular linfoblástica permitió identificar una proteína de mayor tamaño e inactiva *in vitro*, en un paciente con clínica muy sugestiva de CLS que no mostraba mutación (por secuenciación mediante la técnica de PCR) de los exones del gen RSK2, y que resultaba de una duplicación en tándem de los exones 17 a 20, e identificada por secuenciación directa del ADNc del gen. Los autores señalan la importancia para el diagnóstico del CLS tanto del análisis de expresión de la proteína como de pruebas moleculares capaces de detectar reordenamientos genómicos mutacionales, ya sean deleciones o duplicaciones amplias, en pacientes que no muestran mutaciones por secuenciación del gen[17].

Finalmente, la ausencia de mutaciones en el gen *RSK2* o un resultado normal en ensayos funcionales del mismo en la mitad de pacientes con supuesto CLS sugiere que este síndrome puede presentar heterogeneidad genética[12,18].

Función del gen: El gen RSK2 codifica un factor de crecimiento que regula la proteína-kinasa serina-treonina, que es necesario para la activación de factores de transcripción específicos que inducen la expresión de proteínas que intervienen en la sinapsis. Esta sinapsis es el mecanismo fundamental para el aprendizaje y la memoria, que están alterados en el CLS. Los niveles más altos de expresión del gen RSK2 en el cerebro del ratón adulto y del embrión humano se observan en regiones con alta actividad sináptica como: neocórtex, hipocampo y células de Purkinje del cerebelo, que son esenciales en la función cognitiva y en el aprendizaje[19].

En humanos, la proteína RSK2 procede de una familia de 4 proteínas homólogas producidas en todas las regiones cerebrales, codificadas por distintos genes. Las proteínas RSK son fosforiladas y activadas en respuesta a factores de crecimiento, hormonas polipeptídicas y neurotransmisores que juegan un papel importante en la progresión del ciclo celular. Se piensa que en el núcleo, las proteínas RSK actúan regulando la expresión génica a través de la fosforilación de factores

de transcripción, tales como CREB1 e histonas. Aunque no se sabe la contribución de cada proteína RSK a cada substrato, se ha demostrado que la fosforilación de CREB y de la histona H3 está alterada en el CLS, por lo que se deduce que el RSK2 actúa activando específicamente dichos substratos[12].

La exocitosis es un proceso celular involucrado en funciones fisiológicas como la migración y reparación celular, la secreción y la neurotransmisión. La exocitosis de las hormonas y los neurotransmisores se produce por medio de la fusión de las vesículas secretoras con la membrana plasmática y este proceso está regulado por la RSK2 fosforilada. En los ratones modelo de CLS, deficientes en RSK2, se afecta gravemente la respuesta exocítica, mostrando coordinación escasa y reducción de la capacidad de aprendizaje. Por tanto, se ha propuesto que el defecto de la actividad exocítica endocrina y neuronal secundaria al déficit de RSK2 debido a la pérdida de función por las mutaciones podría contribuir al efecto observado en pacientes con CLS[20].

En el ratón deficiente RSK2, se ha determinado también un fallo de la activación osteoblástica y de la regulación de la síntesis de Colágeno tipo 1, principal constituyente de la matriz ósea. El factor de transcripción ATF4 (perteneciente a la familia CREB), es un regulador crítico de la actividad de los osteoblastos y es activado al ser fosforilado por RSK2, por lo que se especula que ése pudiera ser el mecanismo responsable de las anomalías esqueléticas del CLS[19,21].

A pesar de todas estas investigaciones, el mecanismo involucrado en el CLS y la relación genotipo-fenotipo no están claramente establecidos. Las funciones específicas fisiológicas de RSK2 también son inciertas, aunque la identificación de un número creciente de substratos sugiere muchas de las posibilidades comentadas.

En resumen, *las funciones atribuidas al RSK2 incluyen la activación* de factores de transcripción e histonas, acorde con un papel principal en la regulación de la expresión génica. El camino de la investigación actual está focalizado en la caracterización de la vía molecular que está controlada por el RSK2 y en particular en la identificación de los genes diana cuya expresión está directamente influida por RSK2 en el córtex y el hipocampo cuyo descubrimiento podría ayudar a un potencial tratamiento[12].

Guía anticipatoria para el manejo clínico del Síndrome de Coffin-Lowry

En cualquier lactante o niño que presente retraso de las adquisiciones, retraso del crecimiento y dismorfia facial se debería sospechar el CLS y realizar los siguientes pasos para hacer un enfoque anticipatorio del problema:

– *Tratar de detectar precozmente el RM en varones.*

– *Investigar el fenotipo facial* a partir de los 2 años de edad, en varones con RM y del lenguaje no filiado, que asocien hipotonía y manos típicas. Los afectados requerirán estimulación motriz y escolarización especial.

– Descartar *hipoacusia neurosensorial* en el primer año de vida, para evitar mayor repercusión en el déficit del lenguaje.

– *Cambios en el patrón de crecimiento* con caída de los percentiles de peso y talla en los 2 primeros años de vida y retardo en el cierre de la fontanela anterior. Dado que en la segunda infancia suele aparecer la obesidad troncular con talla corta final, pese al retraso de edad ósea en la infancia, se deben controlar el peso y la alimentación.

– *Vigilancia odontológica*: es importante porque estos niños suelen presentar oligodoncia, dientes hipoplásicos, prognatismo y pérdida temprana de dientes definitivos, siendo frecuente la enfermedad periodontal.

– *Sistema nervioso*: Realizar pruebas de imagen cerebral, para descartar anomalías asociadas y valorar el volumen cerebral en relación con el desarrollo cognitivo. Desarrollo de trastornos paroxísticos del movimiento sobre los 10 años de edad, presentes en el 20% de los pacientes.

– *Sistema esquelético*: Vigilar el desarrollo de deformidades torácicas por escoliosis en adolescentes y desarrollo de radiculopatía cervical a partir de la 2ª década de la vida

– *Cardiológico*: Evaluar con ecocardiografía en la infancia, por desarrollo de prolapso de la válvula mitral en el 15% de pacientes y de miocardiopatía en la adolescencia y juventud.

– *Oftalmológico*: Vigilancia de desarrollo de cataratas precoces a partir de los 30 años y cambios degenerativos retinianos.

– En *mujeres portadoras* puede existir retraso mental leve o moderado o tener desarrollo intelectual normal. Entre las primeras es frecuente la talla baja, la obesidad y los cuadros psicóticos a partir de la 2ª década de la vida.

Referencias

1. Coffin GS, Siris E, Wegienka LC. Mental retardation with osteocartilaginous anomalies. Am J Dis Child. 1966;112:205-213.
2. Lowry RB, Miller JR, Fraser FC. A new dominant gene mental retardation syndrome: associated with small stature, tapering fingers, characteristic facies, and possible hydrocephalus. Am J Dis Child. 1971; 121:496-500.
3. Poirier R, Jacquot S, Vaillend C, Soutthipong AA, Davis S, Laroche S, Hanauer A, Welzl H, Lipp HP, Wolfer DP. Deletion of the Coffin-Lowry Syndrome gene Rsk2 in mice is associated with impaired spatial learning and reduced control of exploratory behaviour. Behav Genet. 2007; 37:31-50.
4. Jacquot S, Merienne K, De Cesare D, Pannetier S, Mandel JL, Sassone-Corsi P, Hanauer A. Mutation analysis of the RSK2 gene in Coffin-Lowry patients: Extensive allelic heterogeneity and a high rate de novo mutations. Am J Hum Genet. 1998; 63:1631-1640.
5. Syndromes with unusual facies: Well know syndromes. In: Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE. Gorlin´s syndromes of the head and neck 5th edition. New York. Oxford University Press, 2010: 1080-1052.
6. Nelson GB, Hahn JS. Stimulus-induced drop episodes in Coffin-Lowry syndrome. Pediatrics. 2003; 111: e197-e202.
7. Stephenson JBP, Hoffman MC, Rusell AJC, Falconer J, Beach RC, Tolmie JL, Mc William RC, Zuberi SM. The movement disorders of Coffin-Lowry syndrome. Brain Dev. 2005; 27: 108-113.
8. O´Riordan S, Patton M, Schon F. Treatment of drop episodes in Coffin-Lowry syndrome. J Neurol. 2006; 253: 109-110.
9. Havaligi N, Matadeen-Ali Ch, Khurana DS, Marks H, Kothare SV. Treatment of drop attacks in Coffin-Lowry syndrome with the use of sodium oxybate. Pediatr Neurol. 2007; 37: 373-374.
10. Nakamura M, Yamagata T, Mori M, Momoi MY. RSK2 gene mutations in Coffin-Lowry syndrome with drop episodes. Brian Dev. 2005; 27: 114-117.
11. López Jiménez J, Giménez Prats MJ. Síndrome de Coffin-Lowry, características odontológicas, revisión de la literatura y presentación de un caso clínico. Med Oral. 2003; 8: 51-56.
12. Marques Pereira P, Schneider A, Pannetier S, Heron D, Hanauer A. Coffin-Lowry syndrome. Eur J Hum Genet. 2010; 18: 627-633.
13. Trivier E, De Cesare D, Jacquot S, Pannetier S, Zackai E, Young I, Mandel LJ, Sasone-Corsi P, Hanauer A. Mutations in the kinase Rsk-2 associated with Coffin-Lowry syndrome. Nature. 1996; 384: 567-570.
14. Hanauer A, Young ID. Coffin-Lowry syndrome: Clinical and molecular features. J Med Genet. 2002; 39: 705-713.
15. Martínez Garay I, Ballesta MJ, Oltra S, Orellana C, Palomeque A, Moltó MD, Prieto F, Martínez F. Intronic L1 insertion and F268S, novel mutations in RPS6KA3 (RSK2) causing Coffin-Lowry syndrome. Clin Genet. 2003; 64:491-496.
16. Field M, Tarpey P, Boyle J, Edkins S, Goodship J, Luo Y, Moon J, Teague J, Stratton MR, Futreal PA, Wooster R, Raymond FL, Turner G. Mutations in the RSK2 (RPS6KA3) gene cause Coffin-Lowry syndrome and non syndromic X-linked mental retardation. Clin Genet. 2006; 70:509-515.
17. Marques Pereira P, Heron D, Hanauer A. The first large duplication of the RSK2 gene identified in a Coffin-Lowry syndrome patient. Hum Genet. 2007; 122: 541-543.
18. Falco M, Romano C, Alberti A, Greco D, Scuderi C, Avola E, Fialla P, Belli S, Tolmie J, Amata S, Fichera M. Identification of novel mutations in patients with Coffin-Lowry syndrome by a denaturing HPLC-based assay. Clin Chemistry.2005; 12:2356-2358.
19. Zeniou M, Ding T, Trivier E, Hanauer A. Expression analysis of RSK gene family members: the RSK2 gene, mutated in Coffin-Lowry syndrome, is prominently expressed in brain structures essential for cognitive function and learning. Hum Mol Genet. 2002; 11:2929-2940.
20. Zeniou-Meyer M, Liu Y, Beglé A, Olanich ME, Hanauer A, Becherer U, Retting J, Bader MF, Vitale N. The Coffin-Lowry syndrome-associated protein RSK2 is implicated in calcium-regulated exocitosis through the regulation of PLD1. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105:8434-8439.
21. Elefteriou F, Benson MD, Sowa H, Starbuck M, Liu X, Ron D, Parada LF, Karsenty G. ATF4 mediation of NF1 functions in osteoblast reveals a nutritional basis for congenital skeletal displasiae. Cell Metab. 2006; 4:441-451.

SÍNDROME DE DESORGANIZACIÓN: CARACTERÍSTICAS Y DESCRIPCIÓN DEL PRIMER CASO REGISTRADO EN EL ECEMC

J. González de Dios[1,2], E. Bermejo[2,3,4], J. Mestre[5], C. Ruipérez[5], M. Moya[5], L. Cuevas[2,3], M.L. Martínez-Frías[2,3,6]

[1]*Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Universidad Miguel Hernández. Alicante.*
[2]*CIBER de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid.*
[3]*ECEMC, Centro de Investigación de Anomalías Congénitas, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid.*
[4]*Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid.*
[5]*Servicio de Pediatría, Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante.*
[6]*Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.*

Summary

Title: Disorganization syndrome: Characteristics and description of the first case registered by ECEMC.

The mouse mutant disorganization (Ds) is an autosomal dominant gene which is lethal in homozygosis, with complete penetrance in heterozygosis. Its expression exhibits an exceptional variety of unusual developmental anomalies in structures derived from various germ layers. Several patients with similar diverse and intriguing anomalies have been reported, raising the possibility of the existence of a human homologue of Disorganization syndrome (DS). In some cases, children with amniotic bands sequence could have a mouse mutant disorganization. Because of this, many children with amniotic bands sequence (ABS) and with abdominal wall defects and other malformations, have been included in cases of DS, concluding that human homologue for DS may be the cause of at least some examples of ABS. Amniotic bands can destroy any structure because they interrupt the blood circulation, leading to encephalocele (actually pseudo-encephalocele), duplication, "cleft lip" and amputations of parts, that stick to other body sites. Before the diagnosis, a detailed analysis should be made to identify primary and secondary malformations. In 1995, the GATA4 gene was mapped at chromosomes 14 and 8 in mice and humans, respectively. GATA4 protein is implicated in the organogenesis processes, particularly in the endoderm and mesoderm formation and their derivatives. The knock-out mice to produce the GATA4 protein are lethal.

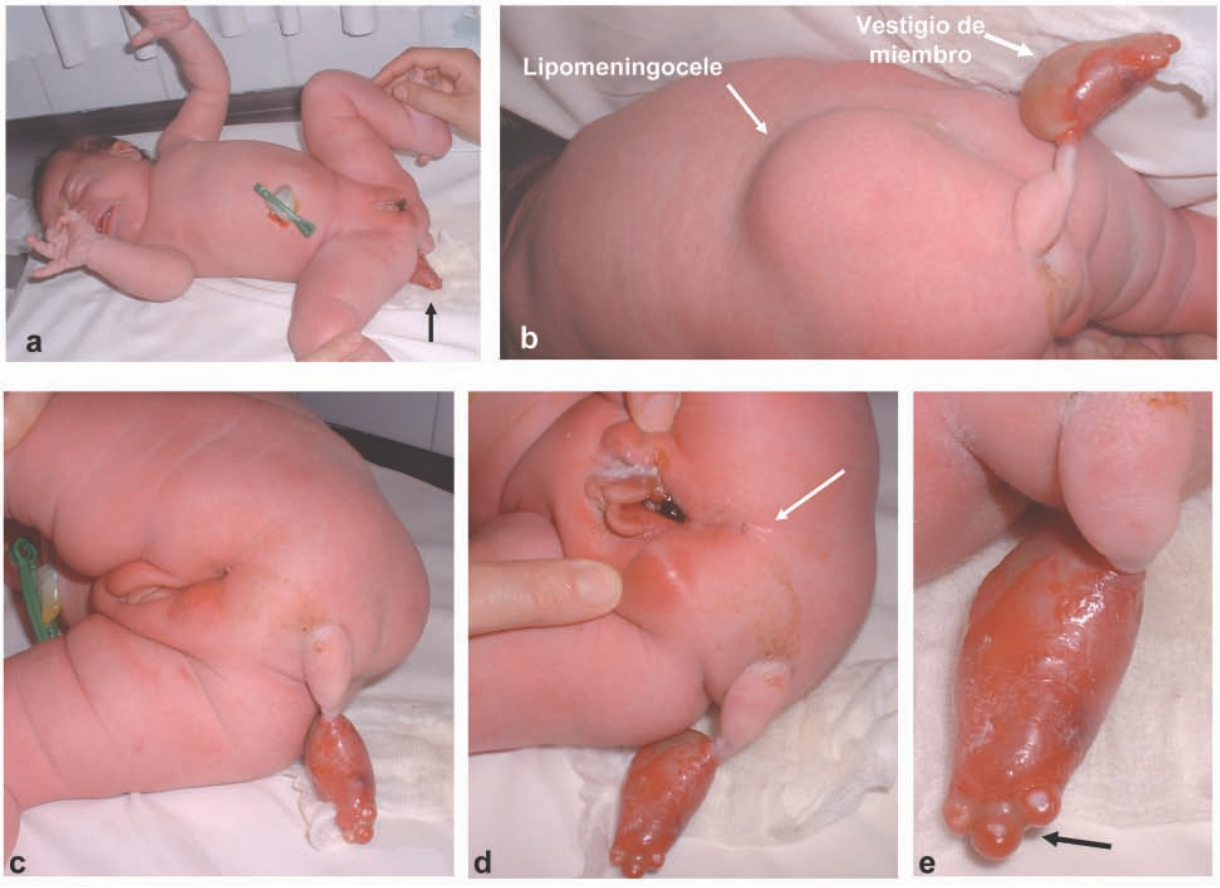
We describe a female newborn at term presenting with imperforate anus, recto-vestibular fistula, lipomeningocele and lumbosacral skin appendage with three rudimentary fingers. The similarity between the proband´s anomalies, those in previously reported cases and those found in mice support the possibility that this is the first case of Disorganization syndrome in ECEMC. Therefore, its frequency in our registry is less than 1:2,600,000 newborns.

Introducción

Se ha acuñado el nombre de Síndrome de Desorganización (SD) [OMIM: 223200] para denominar un cuadro clínico muy infrecuente, que es similar a uno descrito en ratones, que se produce por una mutación de un gen denominado de desorganización (*Ds*)[1].

Hummel[1,2], hacia mediados del siglo pasado describió una mutación en ratones que apareció en el laboratorio de forma espontánea, y producía un fenotipo muy raro, que incluía alteraciones de estructuras derivadas de las tres hojas embrionarias. Así, entre los defectos de derivados ectodérmicos se encontraban los defectos del tubo neural, apéndices cutáneos, microftalmia, anotia, etc. Entre los mesodérmicos, espina bífida y quística, riñón en herradura, etc.; y entre los endodérmicos, duplicación del intestino y atresia anal, entre otros. Debido a que las manifestaciones morfológicas eran tan bizarras, parecía como que se "destruía el orden del patrón de la organogénesis", y lo denominó gen de desorganización (*Ds*). El fenotipo se caracterizaba por malformaciones estructurales únicas o múltiples en cualquier órgano (aunque raramente estaba afectado el corazón), y ausencia de alteraciones funcionales, como convulsiones o retraso del neurodesarrollo, entre otras. Sin embargo, las malformaciones más características de este síndrome son la presencia de duplicaciones de estructuras (esencialmente de miembros) tanto ectópicas como en espejo, junto con las denominadas "papilas cutáneas", que pueden ser de dos tipos: unas que representan crecimientos indiferenciados, con estructuras de las tres hojas embrionarias y hamartomatosas; y otras con aspecto reconocible de dedos ectópicos. Por consiguiente, el espectro de defectos congénitos es extraordinariamente amplio, tanto en el número de

FIGURA 1.



estructuras afectadas como en su expresión, pudiendo variar en el tipo, la posición y la gravedad, además de presentarse de forma aislada o en combinación con otras alteraciones. De hecho, dos tercios de los ratones con *Ds* presentaron sólo un defecto congénito aislado, y cuando ocurrían defectos múltiples aparecían sin un patrón definido. Es más, en los ratones afectados con la mutación *Ds* no se encontraron dos que tuvieran el mismo patrón de defectos. Un aspecto interesante es que nunca se observó afectación simétrica, aunque la alteración del gen afecta a órganos pares, y tampoco confiere un riesgo para producir malignización. Además, exceptuando los ratones con malformaciones letales, los demás no tenían reducidas ni la fertilidad ni la esperanza de vida. El gen *Ds* es autosómico dominante aunque con una penetrancia muy baja (sólo producía el fenotipo entre un 1-15% de los ratones con este gen), y es letal en homocigosis[2]. Posteriores experimentos con ratones mostraron que el gen *Ds* es completamente dominante y corresponde a una mutación con ganancia de función[3].

En el año 1989[4] y 1991[5] se describieron niños cuyas malformaciones no podían explicarse por una alteración conocida del proceso normal del desarrollo, ya que presentaban duplicación de miembros aislados y en espejo, duplicaciones ectópicas, papilas hamartomatosas de piel, polidactilia, etc. Dada su concordancia con las alteraciones producidas por el gen *Ds* de ratones, se consideró que podría existir un gen humano homólogo del *Ds*, y estos casos se denominaron como Síndrome de Desorganización (SD). Desde entonces han ido apareciendo otros casos[6-12] en niños.

En este artículo presentamos el primer caso registrado en el ECEMC, sobre un total de más de 2.600.000 nacimientos, lo que muestra su bajísima

frecuencia en los seres humanos, al menos en los casos que presentan las manifestaciones más clásicas.

Descripción del caso

Niña recién nacida a las 40 semanas de gestación, fruto del segundo embarazo de unos padres sanos y no consanguíneos, con edades de 28 años la madre, y 35 el padre. El embarazo fue normal y controlado, sin exposición a teratógenos conocidos. Al nacimiento, la niña tuvo un Apgar de 8/10, pesó 3.720 g (percentil: 75-97), la talla 51 cm (percentil: 75-90) y el perímetro cefálico 34 cm (percentil: 50).

A la exploración se observó imperforación de ano con fístula recto-vestibular (Fig. 1d), una masa de 5 cm, que parecía un lipomeningocele (Fig. 1b), y un apéndice en región lumbosacra de 8 cm de longitud, que se originaba a nivel de glúteo izquierdo y que presentaba tres vestigios de dedos (Fig. 1b-e). El resto de la exploración fue normal (Fig. 1a).

En el examen radiológico se observó desviación del sacro hacia la derecha con datos sugestivos de falta de cierre del canal medular (Fig. 2a). Además, se detectó una estructura ósea que parecía articularse con rama isquiopúbica izquierda (Fig. 2b). La ecografía abdominal y sacra sólo detectó las siguientes alteraciones: la masa sacra se correspondía con una imagen quística de 2,5 cm y paredes definidas que se comunicaba con la porción más caudal del sacro (que se correspondía con la anomalía morfológica en sacro distal detectada en la radiología). Ecográficamente la médula era normal hasta la altura de ambos riñones, aproximadamente en L1, donde se objetivó una apertura y ensanchamiento del saco dural que se continuaba con la cavidad de la masa quística. La formación quística era intra y extra medular. La ecografía cerebral, el estudio del fondo de ojo, y las otoemisiones acústicas fueron normales, así como también el cariotipo con resolución de 450 bandas (46,XX). En la ecografía cardiaca realizada al mes de vida se detectó comunicación interventricular muscular pequeña y comunicación interauricular tipo foramen oval.

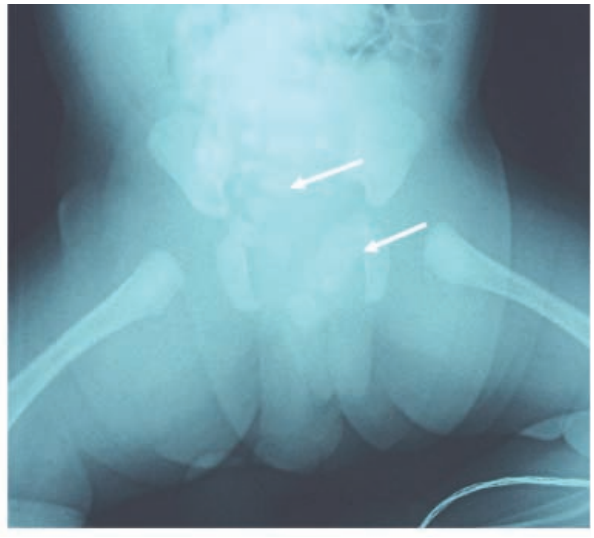
A los 7 días de vida se realizó colostomía de descarga con extirpación del apéndice. En el estudio histopatológico del apéndice se observó tejido condroide y fibro-adiposo, con fibras nerviosas amielínicas y músculo esquelético recubierto por epidermis. A los 12 meses se cerró la colostomía y se realizó corrección del lipomeningocele.

Las anomalías cardiacas se habían resuelto a los seis meses. Se realizó el seguimiento en consultas de Pediatría y Rehabilitación a los 2, 4, 6, 8, 12 y 14 meses de vida, observándose un desarrollo psíquico normal. A nivel motor consiguió la sedestación a los 5 meses y medio, la bipedestación con apoyo a los 11 meses y a los 14 meses consiguió dar pasos con

FIGURA 2.

a

b



apoyo, apreciándose siempre menor movilidad de la pierna derecha. Se ha aplicado zapato ortopédico por presentar antepié aducto derecho con retracción de los dedos en martillo. Ha precisado tres ingresos hospitalarios, por bronquiolitis (4,5 meses), infección de orina por Escherichia Coli (7 meses) y gastroenteritis aguda (7,5 meses).

Discusión

Desde que Winter y Donnai[4] sugirieron que en el hombre se presentaba un SD igual al producido en ratones por el gen *Ds*, otros muchos casos se han venido describiendo en la literatura científica[5-11]. Esos mismos autores publicaron otro trabajo[12] en el que sugirieron que, al menos algún ejemplo de niños en los que se había considerado que presentaban una secuencia de bridas amnióticas (SBA), podrían tener un Síndrome de Desorganización homólogo al del ratón. Esa sugerencia ha dado lugar a que muchos casos de niños con bridas amnióticas y otros con defectos de pared abdominal que tuvieran también otras malformaciones, hayan sido descritos como casos con SD[13-16]. Mucho más si presentan otras alteraciones como apéndices dérmicos en alguna parte del cuerpo, polidactilia, labio leporino, escoliosis, sindactilia, entre otras presentes en algunos de los casos descritos como SD[12,14-16], porque no las han considerado relacionadas con las bridas (aunque algunas sí lo están). De hecho, unas bridas amnióticas pueden destruir cualquier estructura porque al comprimir interrumpen el riego sanguíneo, incluso dando lugar a encefaloceles (en realidad pseudo-encefaloceles). También se pueden enganchar en la boca del feto produciendo distintos tipos de lo que se describe como "labio leporino" y, a veces, destruir la cara a través de los lugares de menor resistencia como son las líneas de Tessier. Pero la compresión también puede producir duplicación de estructuras (como duplicación del primer dedo), separar partes corporales (como miembros más o menos completos, y dedos) que pueden adherirse en otro lugar del cuerpo[17]. En consecuencia, diferenciar los casos que pueden tener un SD no es tan sencillo como que presenten malformaciones en diferentes órganos incluyendo SBA. En realidad, antes de llegar a un diagnóstico de SD, es necesario analizar el/los proceso/s por los que se han podido producir las diferentes alteraciones del desarrollo, e identificar cuáles son las primarias y las que puedan ser secundarias a ésas. Por tanto, en nuestra opinión, si en un recién nacido se observan distintas malformaciones junto con bridas amnióticas, se debe analizar en profundidad el cuadro clínico antes de diagnosticarlo como síndrome de desorganización.

Por otra parte, como en muchos de los ratones se presentaba sólo una malformación, se ha propuesto también que el espectro total del síndrome de desorganización en los seres humanos incluya no sólo pacientes con múltiples malformaciones, sino también malformaciones únicas y esporádicas[18-21]. Esto, en ausencia de un test biológico que confirme la alteración de este gen, puede introducir una mayor confusión diagnóstica de este síndrome en los seres humanos, junto con la formación de un grupo diagnóstico altamente heterogéneo.

En cuanto a las causas, en la actualidad son desconocidas, aunque en el año 1995[22] se localizó el gen *GATA4* en el cromosoma 8 humano y en el 14 del ratón, y se propuso a este gen como candidato para el SD. Esos autores[22] sugirieron diferentes mecanismos como mutación del gen *GATA4*, expresión ectópica del mismo e, incluso, mutación en algunos genes ligados al gen *Ds*.

En los seres humanos, las familias de proteínas GATA son factores de transcripción altamente conservados[23], consistentes en seis miembros que tienen dos dominios de dedos de zinc y un elemento de unión DNA común consensuado en la secuencia (A/T) GATA(A/G). Estos factores de transcripción regulan las funciones de procesos biológicos de múltiples órganos incluyendo la organogénesis, diferenciación, proliferación y apoptosis[23]. El GATA4 está implicado en la organogénesis, específicamente en el desarrollo del endodermo y mesodermo y sus derivados, entre ellos, el corazón, ovarios y tejidos extraembrionarios. Los ratones nulos (*knock-out*) para la producción de la proteína GATA4, no sobreviven más allá de las primeras fases del desarrollo. Esta letalidad se debe a la alteración de la cardiogénesis y de la formación del endodermo visceral[24]. Este efecto letal podría explicar la escasa presencia de alteraciones cardiacas en los ratones con el *Ds*.

Por otra parte, en el año 2006[25] se describió el caso de una mutación espontánea ligada al cromosoma X, en un ratón que presentaba un conjunto de malformaciones semejantes a las del *Ds*, consistentes en: miembros ectópicos en la región ventral-caudal, una malformación o duplicación de la cintura pélvica, difalia, microftalmia, riñones pequeños, cola enrollada y apéndices dérmicos. Este nuevo locus sugiere que puede existir heterogeneidad genética para el fenotipo del *Ds*.

En cuanto a los mecanismos, tras un análisis estadístico de las malformaciones identificadas en ratones con *Ds*, se consideró[26] un sistema de dos sucesos (*two hits*), de forma que esas alteraciones del desarrollo ocurran como sucesos somáticos independientes que acaecen como consecuencia de un segundo suceso (*second hit*). Sin embargo, a diferencia de otros modelos de sucesos diferentes, como el del retinoblastoma, en el *Ds* no ocurre a través del segundo alelo; más bien, ese segundo suceso podría ser somático, bien genético (como mutaciones genéticas de líneas somáticas o germinales en otros genes de desarrollo, re-arreglos cromosómicos o, incluso, polimorfismos), o no genético como agentes teratogénicos (alcohol, carbamacepina, ácido valproico, etc), desbalances nutricionales (deficiencia de folatos, metabolismo de la insulina, etc), o incluso influencias ambientales (hipertermia, radiación, etc). Con este modelo especulativo propuesto para el *Ds*, la génesis de los defectos congénitos concretos dependerá por entero de la naturaleza del segundo evento, su tiempo de actuación, localización y mecanismo de acción.

En conclusión, las causas de los defectos en los recién nacidos con un cuadro clínico de múltiples malformaciones considerados como SD, no sólo pueden ser heterogéneas sino que son aún desconocidas. Por ello, en la actualidad sólo se debería considerar que un caso tiene un SD, cuando su cuadro clínico sea el más clásico y, sobre todo, que permita afirmar que se produjo una "destrucción del orden del patrón de la organogénesis". Porque sólo estableciendo un criterio diagnóstico restrictivo, podremos tener la oportunidad de identificar genes implicados mediante análisis causales a nivel molecular. Una vez identificados los aspectos genéticos, es cuando se podrá indagar la razón de tanta variabilidad de expresión.

Referencias

1. Hummel KP. The inheritance and expression of disorganization, an unusual mutation in the mouse. J Exp Zool. 1958; 137: 389-423.
2. Hummel KP. Developmental anomalies in mice resulting from action of the gene, disorganization, a semi-dominant lethal. Pediatrics. 1959;23: 212-221.
3. Crosby JL, Varnum DS, Washburn LL, Nadeau JH. Disorganization is a completely dominant gain-of-function mouse mutation causing sporadic developmental defects. Mech Dev. 1992; 37: 121-126.
4. Winter RM, Donnai D. A possible human homologue for the mouse mutant disorganisation. J Med Genet. 1989; 26: 417-420.
5. Lin AE. Two additional patients representing the possible human homologue for the mouse mutant disorganisation (Ds). J Med Genet. 1991; 28: 645-647.
6. Naguib KK, Hamoud MS, Khalil ES, el-Khalifa MY. Human homologue for the mouse mutant disorganisation: does it exist? J Med Genet. 1991; 28: 138-139.
7. Robin NH, Adewale OO, McDonald-McGinn D, Nadeau JH, Zackai EH, Bućan M. Human malformations similar to those in the mouse mutation disorganization (Ds). Hum Genet. 1993; 92: 461-464.
8. Robin NH, Nadeau JH. Disorganization in mice and humans. Am J Med Genet. 2001; 101: 334-338.
9. Delgado Luengo WN, Luisa Hernández Rodríguez M, Valbuena Pirela I, González Ferrer S, Estrada Corona P, Chacón Fonseca I, et al. Human disorganization complex, as a polytopic blastogenesis defect: a new case. Am J Med Genet A. 2004; 125A: 181-185.
10. Esra Önal E, Türkyilmaz C, Atalay Y, Okumus N. Tubular skin appendage, renal agenesis and popliteal web: a further example of the human homologue of disroganization (Ds). Clin Dysmorphol. 2005; 14: 89-91.
11. Al Kaissi A, Strobl W, Bauer J, Landauer F, Klaushofer K, Grill F. Persistent cloaca associated with a duplicated left leg: a novel disorganization-like syndrome. Clin Dysmorphol. 2008; 17:137-139.
12. Donnai D, Winter RM. Disorganisation: a model for 'early amnion rupture'?. J Med Genet. 1989; 26: 421-425.
13. Corona-Rivera JR, Corona-Rivera E, Navarro-Ramírez P, Castro-Hernández JF, Acosta-León J, Corona-Rivera A. Lumbopedal skin pedicle in an infant with the amniotic band syndrome: a Disorganization-like defect? Clin Dysmorphol. 2003; 12: 51-54.
14. O'Driscoll M, Peckham C, Kerr B. Four limb syndactyly, constriction rings and skin tags; amniotic bands or disorganization-like syndrome. Clin Dysmorphol. 2008; 17: 255-258.
15. Isidor B, Baujat G, Le Caignec C, Pichon O, Martin-Coignard D, Toutain A, David A.Congenital skin pedicles with or without amniotic band sequence: Extending the human phenotype resembling mouse disorganization. Am J Med Genet A. 2009 Aug;149A(8):1734-1739.
16. Purandare SM, Ernst L, Medne L, Huff D, Zackai EH. Developmental anomalies with features of disorganization (Ds) and amniotic band sequence (ABS): A report of four cases. Am J Med Genet A. 2009; 149A: 1740-1748.
17. Rayan GM. Ectopic implantation of constriction band intrauterine digital amputation.Plast Reconstr Surg. 2001 Apr 1;107(4):1000-2.
18. Robin NH, Abbadi N, McCandless SE, Nadeau JH. Disorganization in mice and humans and its relation to sporadic birth defects. Am J Med Genet. 1997; 73: 425-436.
19. Robin NH, Nadeau JH. Disorganization in mice and humans. Am J Med Genet. 2001 Jul 15;101(4):334-338.
20. Onal EE, Türkyilmaz C, Atalay Y, Okumuş N. Tubular skin appendage, renal agenesis and popliteal web: a further example of the human homologue of disorganization (Ds). Clin Dysmorphol. 2005 ; 14: 89-91.

21. Temtamy SA, Aglan MS, Ashour AM, El-Badry TH. Limb malformations with associated congenital constriction rings in two unrelated Egyptian males, one with a disorganization-like spectrum and the other with a probable distinct type of septo-optic dysplasia. Clin Dysmorphol. 2010; 19: 14-22.

22. White RA, Dowler LL, Pasztor LM, Gatson LL, Adkison LR, Angeloni SV, Wilson DB. Assignment of the transcription factor GATA4 gene to human chromosome 8 and mouse chromosome 14: Gata4 is a candidate gene for Ds (disorganization). Genomics. 1995; 27: 20-26.

23. Lowry JA, Atchley WR. Molecular evolution of the GATA family of transcription factors: conservation within the DNA-binding domain. J Mol Evol. 2000; 50: 103-115.

24. Kuo CT, Morrisey EE, Anandappa R, Sigrist K, Lu MM, Parmacek MS, Soudais C, Leiden JM. GATA4 transcription factor is required for ventral morphogenesis and heart tube formation. Genes Dev. 1997;11: 1048-1060.

25. Lehoczky JA, Cai WW, Douglas JA, Moran JL, Beier DR, Innis JW. Description and genetic mapping of Polypodia: an X-linked dominant mouse mutant with ectopic caudal limbs and other malformations. Mamm Genome. 2006; 17: 903-913

26. Crosby JL, Varnum DS, Nadeau JH. Two-hit model for sporadic congenital anomalies in mice with the disorganization mutation. Am J Hum Genet. 1993; 52: 866-74.

FOSA NASAL SUPERNUMERARIA, UNA EXTRAÑA MALFORMACIÓN CONGÉNITA. PRIMER CASO REGISTRADO POR EL ECEMC

P. Cid Galache, J.M. Gómez Vida, L. Olivares Sánchez, R. Pérez Iañez, J. Casas Gómez, S. Broncano Lupiáñez, A. Rodríguez Leal

UGC Pediatría y Neonatología. Hospital de Motril, Granada.

Summary

Title: Supernumerary nostrils, a very rare type of congenital nasal anomaly. First case registered in ECEMC.

Supernumerary or accessory nostrils are a very rare type of congenital nasal anomaly, with only a few cases reported in the literature. They can be associated with other malformations such as cleft palate and they can be unilateral or bilateral, with most cases reported being unilateral. The accessory nostril may or may not communicate with the ipsilateral nasal cavity, probably depending on the degree of embryological progression of the anomaly. A case of double supernumerary nostril with no nasal cavity communication and with an otherwise normally developed nose is presented. The surgical treatment is described and the different speculative theories related to the embryogenesis of supernumerary nostrils are also reviewed.

Introducción

La fosa nasal supernumeraria (FNS) es un tipo muy raro de anomalía congénita con muy pocos casos descritos en la literatura. Puede asociarse con otras malformaciones como fisura palatina, pudiendo encontrarse el defecto uni o bilateralmente, con posibilidad de incluir cartílago accesorio en algunos casos. La mayoría de los casos descritos en la literatura son unilaterales. La FNS puede o no estar comunicada con la cavidad nasal ipsilateral, dependiendo del grado de progreso embriológico de la anomalía.

Revisando la literatura, el primer caso de FNS fue publicado por Lindsey[1]. Éste era bilateral, presentando las aberturas exteriores por encima de las narinas de una fosa nasal normal, estando la cavidad nasal accesoria conectada con el interior de las fosas nasales normales ipsilaterales. Tawse[2] describió otro caso de FNS que era unilateral con conexión a cavidad nasal normal. Reddy y Rao[3] describieron el caso de una tercera fosa nasal que se situó por debajo de la fosa nasal izquierda. Más recientemente Sinha y cols.[4] describieron un caso de fosa nasal supernumeraria asociada a microcórnea y cataratas congénitas.

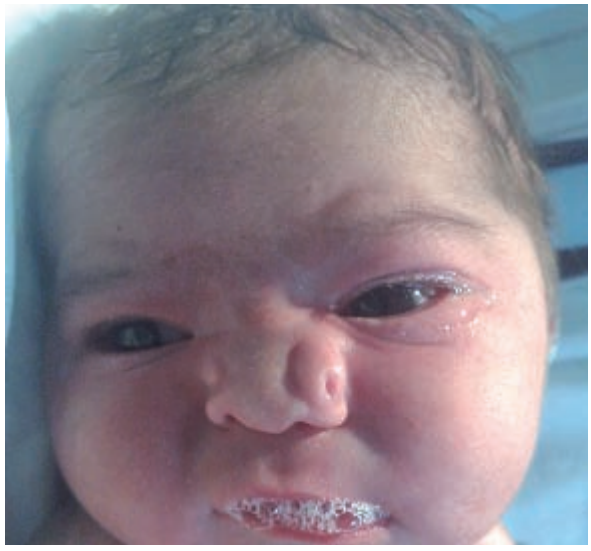
Se presenta el primer caso registrado en la amplia serie de alrededor de 2.700.000 nacimientos consecutivos del ECEMC.

Caso clínico

Neonato mujer nacido a término por cesárea tras fracaso de inducción que a la exploración inicial presenta 2 fosas nasales supernumerarias (Figuras 1 y 2). Se realizó TAC craneal con fistulografía y se pudo apreciar que no existía comunicación con fosas nasales

FIGURA 1. Aspecto facial del paciente.

FIGURA 2. Detalle ampliado del defecto nasal en su lado izquierdo. Se observan las 2 narinas accesorias, situadas por encima de las narinas normales.



principales, estando situada cada una de ellas a ambos lados de la pirámide nasal y finalizando en fondo de saco ciego en su interior.

El resto de la exploración neonatal por órganos y aparatos fue rigurosamente normal. Los datos antropométricos correspondían a los siguientes percentiles: peso 3910 g. (p90-97), talla 52 cm. (p75-90) y perímetro cefálico 36,5 cm. (p75-90), con Test de Apgar 9 al minuto y a los 5 minutos. Se realizó RMN craneal que descartó la presencia de alguna otra malformación craneofacial. La paciente fue derivada al centro quirúrgico de referencia, siguiendo en la actualidad a la espera de posible solución quirúrgica y estética del problema (Figuras 3 y 4).

Como dato de interés llama la atención que la concepción del neonato fue por donación de ovocitos, debido a una esterilidad primaria materna, con implantación de 2 de ellos. En el primer trimestre se produjo la pérdida de uno de los embriones de manera espontánea. Los padres refieren que no existen antecedentes familiares malformativos reseñables, y no son consanguíneos. La madre padeció leucemia a los 13 años de edad precisando trasplante de médula ósea a los 14 años para su curación. Actualmente tiene 30 años de edad, y presenta un buen estado de salud teniendo una calidad de vida normal. No refiere toma o contacto con elementos de posible teratogenicidad. Sólo tomó ácido fólico como tratamiento periconcepcional, y el embarazo cursó sin incidencias. En cuanto al padre, tiene 30 años, no padece enfermedades crónicas, y no ha estado sometido a exposiciones laborales o de otro tipo a productos tóxicos o factores físicos o biológicos de riesgo.

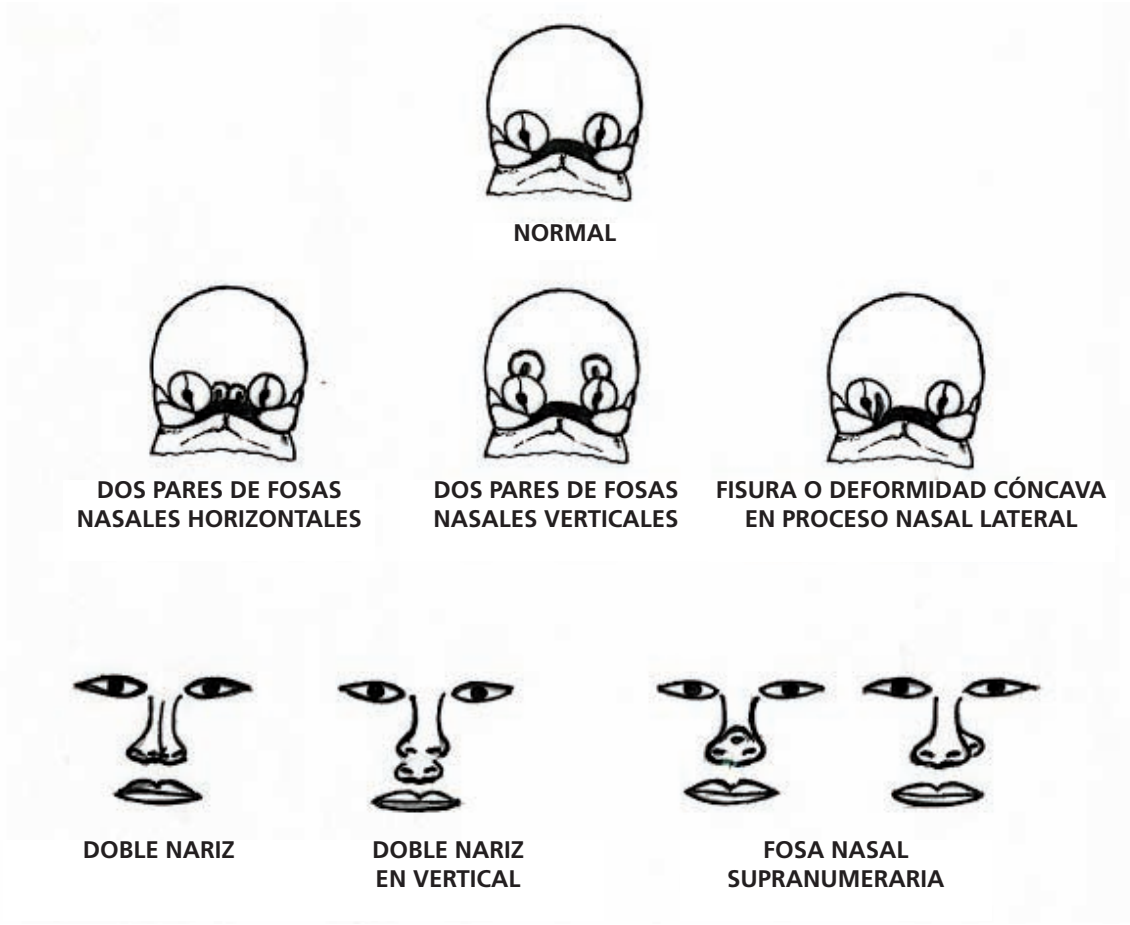
FIGURA 3.
Detalle del defecto nasal izquierdo a los 5 meses de vida.

FIGURA 4.
Detalle del defecto nasal derecho a los 5 meses de vida.

Discusión

El desarrollo embriológico de la nariz comienza a partir de la cuarta semana de gestación con la aparición de un engrosamiento de ectodermo en la parte lateral más baja del área frontal de la cabeza;

FIGURA 5.
Hipótesis propuesta de desarrollo de doble nariz y de fosas nasales supernumerarias (modificado de Nakamura y Onizuka)[12].



pronto se ve rodeada por los procesos lateral y medial, que se fusionan con el proceso maxilar, formando el labio superior, la ventana y cavidad nasal. El proceso lateral forma la pared lateral de la nariz y el proceso medial da lugar a la columela y a una pequeña porción del tabique nasal. El desarrollo nasal se completa sobre la semana 14 de gestación.

Se define FNS como una narina accesoria situada al lado de una narina normal, que puede abrirse a una fosa nasal accesoria que puede a su vez comunicar con la fosa más cercana o bien terminar en un fondo de saco tras un corto trayecto sin presentar anomalías septales asociadas, como el caso que nos ocupa. La FNS ha de tener un ala nasal completa o parcial, lo que implica la existencia previa de un proceso lateral supernumerario o ectópico. La ausencia de ala nasal en la FNS se considera una fístula. No debe ser confundida con la duplicación nasal, o doble nariz, en la cual se apreciarían dos tabiques, 4 ventanas nasales y 4 fosas nasales. El diagnóstico diferencial ha de hacerse con el glioma, encefalocele, quiste dermoide nasal, duplicación del conducto lacrimonasal y hendidura mediofacial. En la literatura están descritos muy pocos casos[5,6,7,8,9,10], unos aislados[6,8,9,10] y otros asociados a diversas malformaciones como hipoplasia del pabellón auricular[5], y persistencia del ductus arterioso con atresia esofágica[7]; sólo uno de los casos presentaba ventana nasal bilateral, situadas encima de las normales[7]. En dos de los casos la ventana accesoria se comunicaba con la fosa natural del mismo lado tras un corto trayecto[6,7], el resto acababa en un fondo de saco[5,8,9,10], al igual que en nuestro caso.

Respecto a la localización de la ventana accesoria, algunas se situaban superiormente[6,7,10], en otros casos

se situaban laterales[8,9] a la fosa normal y sólo en un caso tenía localización medial[5].

No se conoce la causa exacta de la aparición de una FNS.

En cuanto al mecanismo patogénico por el que se produce, Erich[11], en 1962 postuló la aparición de una fosita nasal accesoria, lateral a la lámina nasal (con lo que no interfiere con la fusión y posterior formación de un solo septum), que más tarde formaría un saco nasal que se fusionaría o no con uno de los sacos normales. Según esto, la fosa accesoria debería estar situada por encima de la fosa normal más que medial a ésta. En 1987 Nakamura y Onizuka[12] rebatieron esta hipótesis debido a que su paciente presentaba una ventana nasal supernumeraria medial (más próxima al septum que la fosa natural) y al mismo nivel que las otras. Su hipótesis concluía que la ventana nasal supernumeraria resultaba de una anomalía localizada del proceso lateral nasal, de modo que durante la proliferación de las células mesenquimales aparecería accidentalmente una fisura, dando lugar a dos fosas con ala en un lado de la nariz. Esta hipótesis permite la posibilidad de varias localizaciones de la ventana nasal extra: lateral, superior o medial, dependiendo de la posición del cambio en el proceso lateral (Figura 5). También, el hecho de que la narina supernumeraria se desarrolle a partir de un par de placodas nasales explicaría que se forme un solo septum nasal central y que el saco olfatorio pueda comunicar con la cavidad nasal del mismo lado. En nuestro paciente se observaba un fondo de saco, lo que podría deberse a la interrupción del desarrollo de la fosa supernumeraria. La duplicación nasal se originaría con la aparición de 4 fositas olfatorias en lugar de dos, colocadas horizontal o verticalmente, en la que cada una seguiría el desarrollo normal dando lugar a dos narices externamente perfectas.

En todos los casos revisados el tratamiento fue quirúrgico.

De todas formas, muy pocos autores han publicado los detalles de su manejo quirúrgico del paciente con una fosa nasal supernumeraria. Erich, Muecke y Souttar[13] en sendos casos con doble nariz refieren que la repararon por vía transnasal, escindiendo la mitad medial de la nariz junto con su capa mucosa. Así se divide el septo y se lleva a la línea media para fijarlo como un único bloque. Como resultado quedó una amplia nariz chata con una depresión en la zona media que más tarde requirió reconstrucción. Erich[11] intentó corregir esta deformidad por fractura y transferencia de los huesos nasales hacia zona medial para crear un puente estrecho. Muecke y Souttar[12,13] por otra parte, aplazaron la cirugía hasta que el niño alcanzó la pubertad.

Onizuka y Tai[14] repararon la fosa nasal supernumeraria utilizando técnica de fistulectomía. De una manera similar Kurul[15] escindió la FNS cerrando posteriormente el defecto primario.

Nuestro caso constituye el primero registrado en el ECEMC, tras haber controlado 2.561.162 recién nacidos entre los años 1980 y 2009, además de otros 143.979 recién nacidos vivos en el período 1976-1979. Ello implica que la frecuencia de este defecto se sitúa en 4 por 10.000.000 nacimientos (intervalo de confianza al 95%: 0,000-0,022 por 10.000). Ello pone de manifiesto la rareza de este tipo de alteración del desarrollo prenatal, de la que, como se ha comentado, existen muy pocos casos descritos en todo el mundo.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a la paciente y sus padres, por su generosidad y entera disposición a colaborar con el equipo que supervisamos la evolución de la paciente. También a las Dras. M.L. Martínez-Frías y E. Bermejo por su inestimable apoyo y ayuda en la edición y elaboración de este artículo.

Referencias

1. Lindsay B. A nose with supernumerary nostrils. Trans Pathol Soc London 1906; 57:329.
2. Tawse HB. Supernumerary nostril and cavity. Proc R Soc Med Laryngol 1920; 13:28.
3. Reddy KA, Rao AK. Triple nostrils. A case report and review. Br J Plast Surg 1987; 40:651.
4. Sinha R, Das S, Sikder B, Ray S, Bit UK. Supernumerary nostril with congenital cataract. Ear Nose Throat J 2005; 84:716-719.
5. Cuervo de la Calle G, Viviente Rodríguez E, Capitán Guarnizo A, Sánchez Láinez J, Díaz Manzano JA, Sarriá R, Sprekelsen Gassó C. Tercera ventana nasal. Acta Otorrinolaringol Esp 2004; 55:93-96.
6. Franco D, Medeiros J, Faveret P, Franco T. Supernumerary nostril: Case report and review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2008; 61:442-446.
7. Numanoglu V, Ermis B, Dursun A, Battal F, Ornek Z, Dogan SM, Ugur B. Supernumerary nostrils together with oesophageal atresia and patent ductus arteriosus. Clin Dysmorphol 2007; 16:269-270.
8. Kashyap SK, Khan MA. Supernumerary Nostril: A Case Report and Review. Int J Morphol 2009; 27,1:39-41.

9. Williams A, Pizzuto M, Brodsky L, Perry R. Supernumerary nostril: a rare congenital deformity. Int J Pediatric Otorhinolaryngol 1998; 44:161-167.
10. Hallak A, Jamjoom H, Hosseinzadeh T. Supernumerary Nostrils: A Case Report and Review. Aesthtic Plast Surg 2001; 25:241-243.
11. Erich JB. Plast Reconstr Surg Transplant Bull 1962; 29:159-166.
12. Nakamura K, Onizuka T. A case of supernumerary nostril. Plast Reconstr Surg 1987; 80: 436-441.
13. Muecke FF, Souttar HS. Case of double nose. Proc R Soc Med 1924; 17:8-9.
14. Onizuka T, Tai Y. Supernumerary nostral. Plast Reconstr Surg 1972; 50:403-405.
15. Kurul S. Accessory nose associated with a unilateral incomplete cleft lip. Eur Arch Otorhinolaryngol 1995; 252:61-62.

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

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

[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 the newborn infants with congenital defects registered in the ECEMC: Distribution by etiology and ethnic groups

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

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

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

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

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

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

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

La metodología que se sigue en el ECEMC para el análisis y evaluación individualizada de cada niño recién nacido con alteraciones del desarrollo incluidas en la denominación de "defectos congénitos" **(Cuadro 1)** se expuso en esta misma sección del Boletín del año pasado (http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF)[5]. Además, se incluyó un esquema de flujo de dicho análisis, que incluía también los distintos grupos de niños con defectos y la importancia de establecer esos grupos para la investigación de sus causas. Sin embargo, con objeto de simplificar la comprensión de las definiciones en las que se basa la metodología que se sigue en el ECEMC, en esta sección vamos a mantener los Cuadros en los que se definen los distintos aspectos relacionados con los diferentes análisis.

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

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

CUADRO 1

DEFINICIÓN DE LAS ALTERACIONES DEL DESARROLLO EMBRIONARIO/FETAL SEGÚN LOS CONCEPTOS DE LA DISMORFOLOGÍA[1-4]

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

Malformaciones Congénitas: Se refiere a las alteraciones intrínsecas del desarrollo embrionario, esencialmente morfológico. Éstas pueden presentar distintas manifestaciones, como:
a) Alteración de la forma o estructura física normal de un órgano o parte corporal (dedos unidos o en exceso, ausencia de extremidades, tetralogía de Fallot…)
b) Alteración patológica del tamaño normal, tanto por exceso como por defecto, de un órgano o parte corporal (microcefalia, macrocefalia, macrodactilia…)
c) Alteración de la localización de un órgano o parte corporal (dextrocardia, miembros supernumerarios con localización anómala…)

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

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

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

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

Material. Población estudiada

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

Es importante destacar que el ECEMC es un sistema dinámico, en el que si en alguno de los niños registrados en años anteriores se identificara posteriormente algún otro defecto que no se incluyó en la primera descripción, siempre es posible agregar la nueva información a la base de datos, lo que permite mantener ésta actualizada. Además, en muchas ocasiones se puede establecer el diagnóstico de algunos casos, bien porque han surgido nuevos conocimientos, o porque se han recibido los datos complementarios que se necesitaban.

Métodos

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

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

2. Análisis de frecuencias

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

CUADRO 2

GRUPOS DE NIÑOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DE SUS DEFECTOS CONGÉNITOS[1-4]

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

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

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

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

TABLA 1

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

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

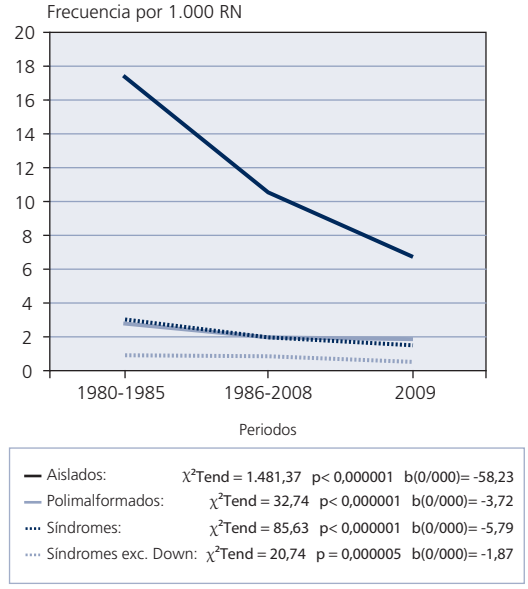
3. Metodología de análisis estadístico

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

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

GRÁFICA 1

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



Resultados

1. Análisis por tipo de presentación clínica

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

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

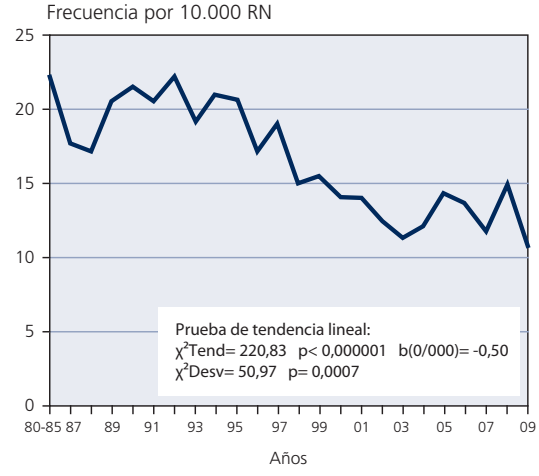
TABLA 2

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

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

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

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



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

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

es de gran utilidad saber la frecuencia con la que se presenta aislada en el niño o asociada a otras alteraciones del desarrollo. Segundo, porque dependiendo del tipo de defecto(s) identificado(s) se puede conocer la posibilidad de que el niño tenga también retraso psicomotor/mental. Por tanto, toda la información que contiene la **Tabla 2**, es de gran utilidad para el diagnóstico prenatal (y también neonatal); porque cuando se identifica uno de estos defectos, la información de la **Tabla 2** orienta sobre

CUADRO 3

PERIODOS MORFOGENÉTICOS Y TIPOS DE ALTERACIONES DEL DESARROLLO QUE SE PRODUCEN EN CADA UNO[2-3]

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

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

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

CUADRO 4

GRUPOS DE CAUSAS CONOCIDAS

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

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

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

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

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

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

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

TABLA 3

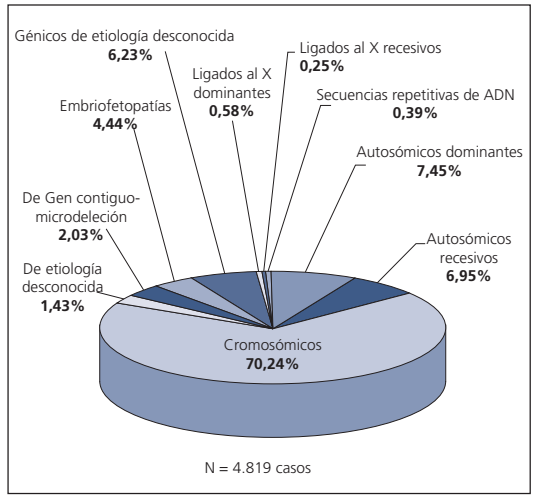
DISTRIBUCIÓN ETIOLÓGICA DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS IDENTIFICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA

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

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

GRÁFICA 3

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



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

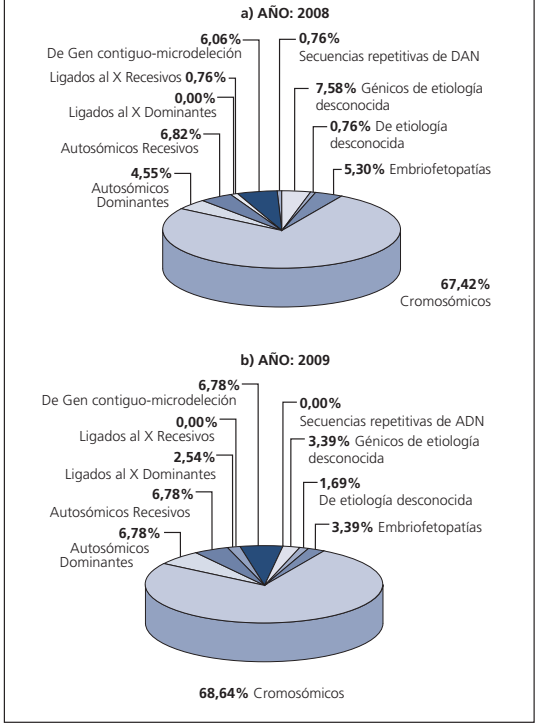
2. Evolución secular por tipo de presentación clínica

En la **Gráfica 2** se muestra la distribución secular del conjunto de defectos y malformaciones congénitas que se producen durante el periodo de formación de los primordios de todos los órganos (**Cuadro 3**), que corresponde a las cuatro primeras semanas del embarazo desde la fecundación (o seis semanas contando desde el primer día de la última regla). A las alteraciones de este periodo se las llama *blastogénicas*, que son las más graves y las que mejor se detectan en el diagnóstico prenatal. Como se puede observar en la **Gráfica 2**, no sólo se ha producido un importante descenso en el año 2009 en relación con el año anterior, sino que han venido disminuyendo progresivamente a lo largo del periodo estudiado.

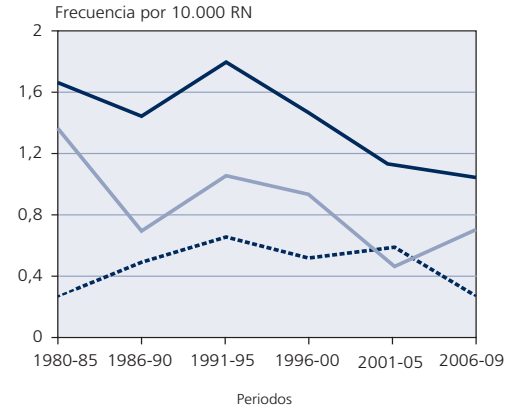
3. Análisis etiológico

Los resultados del análisis etiológico de los recién nacidos con defectos congénitos del ECEMC en el periodo que se está estudiando presentan pocas variaciones con respecto a los obtenidos en los últimos años. Así, en la **Tabla 3** y **Gráfica 3**, se muestra la distribución de los 38.503 recién nacidos con defectos congénitos, según las diferentes categorías de causas (**Cuadro 4**), junto con el grupo considerado de causa desconocida. Los resultados son prácticamente idénticos a los mostrados en el Boletín del año pasado, que incluía los datos hasta el año 2008[5]. Esta similitud se entiende porque los síndromes con malformaciones que se identifican al nacimiento, excluyendo las producidas por alteraciones numéricas de los cromosomas, tienen frecuencias muy bajas (menores de 0,3 por 10.000), y no todos son fáciles de detectar por diagnóstico prenatal, salvo algunas alteraciones

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

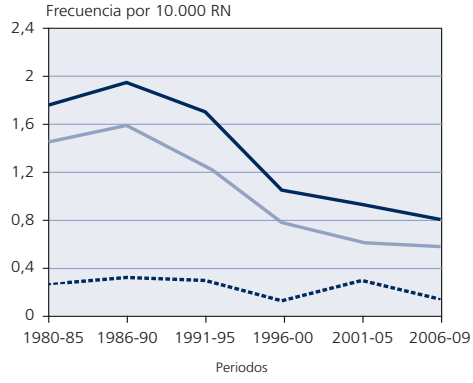


GRÁFICA 5
DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL DE LOS SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES EN EL ECEMC



Total:	χ^2Tend= 8,19	p= 0,004	b(0/000)= - 0,13
En niños con antecedentes familiares del síndrome:	χ^2Tend= 0,08	p= NS	b(0/000)= - 0,01
En niños sin antecedentes familiares del síndrome:	χ^2Tend= 12,60 χ^2Entre= 22,92	p= 0,0004 p= 0,0004	b(0/000)= - 0,12

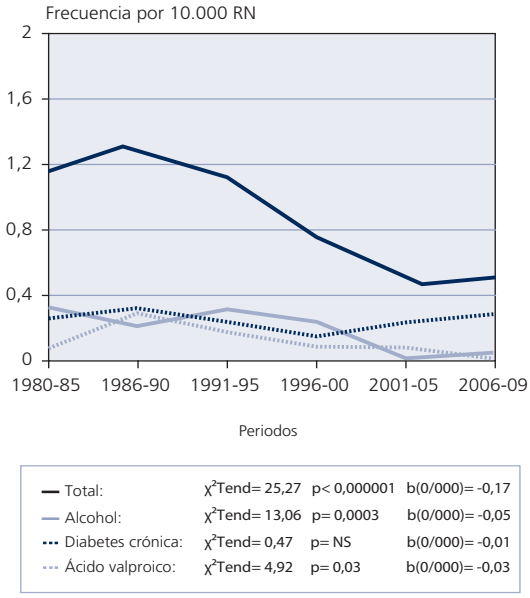
GRÁFICA 6
DISTRIBUCIÓN QUINQUENAL DE LOS SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS EN EL ECEMC



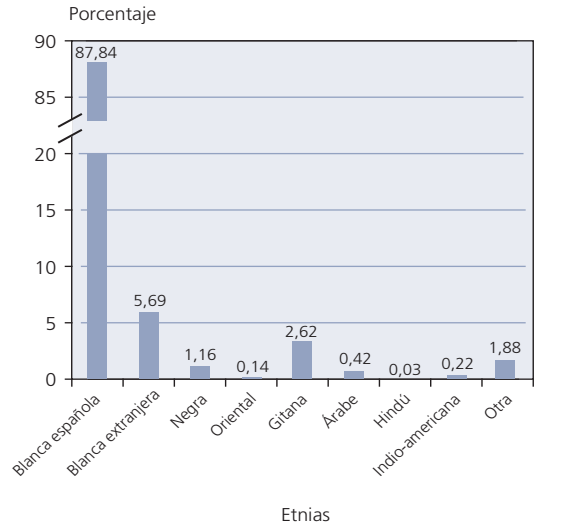
Total:	χ^2Tend= 30,56	p< 0,000001	b(0/000)= -0,24
En niños cuyos padres tienen algún grado de parentesco:	χ^2Tend= 4,30	p= 0,04	b(0/000)= -0,04
En niños cuyos padres no son parientes:	χ^2Tend= 32,18	p< 0,000001	b(0/000)= -0,22

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

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



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



los génicos de etiología desconocida (7,58% a 3,39%). Es importante comentar que, para aquellas etiologías en las que se ha producido un descenso en el año 2009 (ligados al X recesivos, embriofetopatías) y en relación con el incremento de los de causa desconocida, en algunos casos se está pendiente de resultados sobre estudios moleculares, y de otras informaciones necesarias para la identificación causal. Por tanto, si el año próximo efectuamos de nuevo la distribución de los datos del año 2009 posiblemente ésta sea diferente a la observada en la actualidad.

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

CUADRO 5
CONCEPTOS DE HETEROGENEIDAD GENÉTICA Y CLÍNICA

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

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

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 cumplen esas condiciones. Por ejemplo, mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), dan lugar a distintos tipos de displasias óseas, como acondroplasia, displasia tanatofórica tipo I y II, hipoacondroplasia, y SADDAN (**S**evera **A**condroplasia con retraso del **D**esarrollo y **A**cantosis **N**igricans).

Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893

CUADRO 6

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

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

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

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

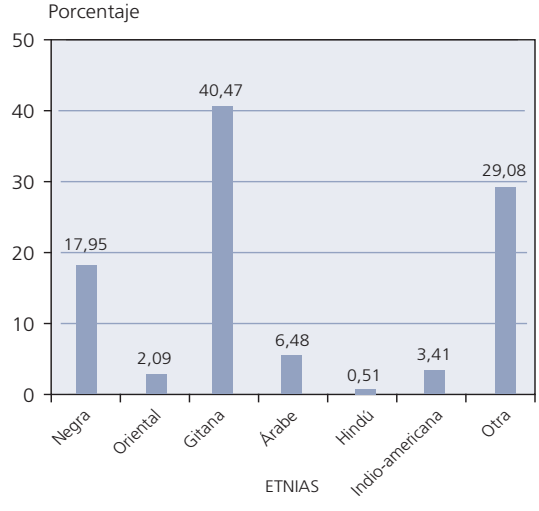
Por todo esto, hemos preferido utilizar el término "**grupo étnico**", no porque consideremos que sea el más adecuado (también existe controversia en su significado, que para algunos sólo hace referencia a los aspectos culturales), sino porque creemos que puede tener menos connotaciones peyorativas.

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

Como viene siendo habitual en esta sección, en las **Tablas 4 a 10** se muestra el número de casos de niños en los que se pudo establecer el diagnóstico de diversos síndromes, agrupados por los distintos tipos etiológicos, y en orden decreciente de su frecuencia en el ECEMC. Todas estas tablas siguen un mismo formato que incluye el nombre del síndrome, su localización génica si se conoce (información obtenida

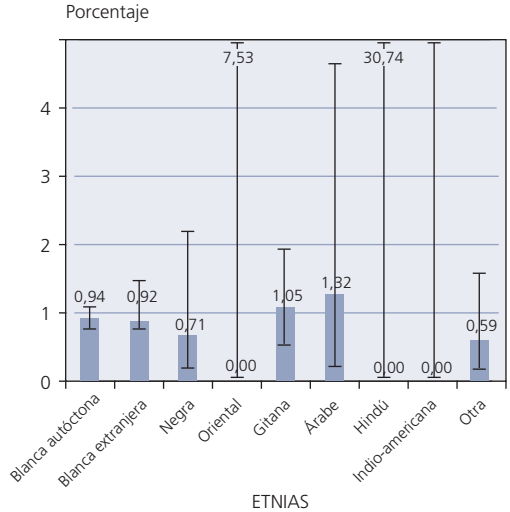
GRÁFICA 9

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



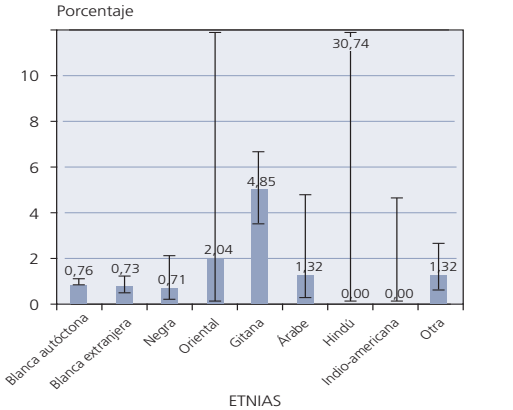
GRÁFICA 10

PORCENTAJE DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES EN LOS DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS



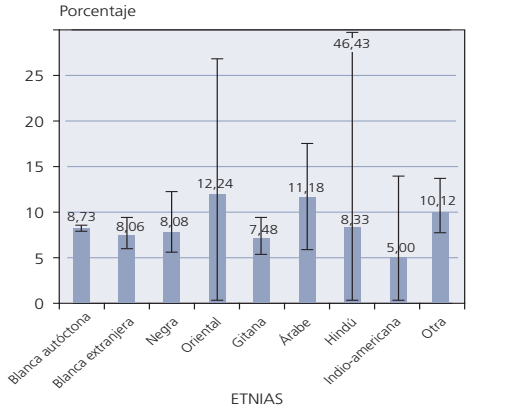
	BLANCA AUTÓCTONA	BLANCA EXTRANJERA	NEGRA	ORIENTAL	GITANA	ÁRABE	HINDÚ	INDIO-AMERICANA	OTRA
Nº Casos	299	19	3	0	10	2	0	0	4
Total RN con DC	31.815	2.059	421	49	949	152	12	80	682

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



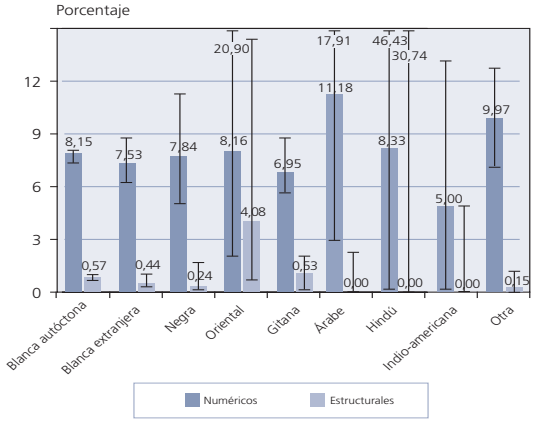
	BLANCA AUTOCTONA	BLANCA EXTRANJERA	NEGRA	ORIENTAL	GITANA	ÁRABE	HINDÚ	INDIO-AMERICANA	OTRA
Nº Casos	242	15	3	1	46	2	0	0	9
Total RN con DC	31.815	2.059	421	49	949	152	12	80	682

GRÁFICA 12
PORCENTAJE DE SÍNDROMES CROMOSÓMICOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS



	BLANCA AUTOCTONA	BLANCA EXTRANJERA	NEGRA	ORIENTAL	GITANA	ÁRABE	HINDÚ	INDIO-AMERICANA	OTRA
Nº Casos	2.779	166	34	6	71	17	1	4	69
Total RN con DC	31.815	2.059	421	49	949	152	12	80	682

GRÁFICA 13
PORCENTAJE DE SÍNDROMES CROMOSÓMICOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS



	BLANCA AUTOCTONA	BLANCA EXTRANJERA	NEGRA	ORIENTAL	GITANA	ÁRABE	HINDÚ	INDIO-AMERICANA	OTRA
Numéricos	2.593	155	33	4	66	17	1	4	68
Estructurales	181	9	1	2	5	0	0	0	1
Total RN con DC	31.815	2.059	421	49	949	152	12	80	682

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

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

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

TABLA 4

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2009)

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

(Sigue)

TABLA 4 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2009)

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

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

diagnosticado 5 casos producidos por diabetes crónica materna, un caso por ingestión materna del alcohol, uno por exposición prenatal a ácido valproico, otro por tratamiento materno combinado de antiepilépticos más benzodiacepinas, y un caso más por tratamiento materno con carbimazol. Algunos de estos casos podrían haberse prevenido, como los causados por el alcohol, así como el expuesto a carbimazol, si en su lugar se hubiera utilizado propiltiouracilo durante el embarazo, y los debidos a la sífilis, toxoplasma, hipertermia, mediante una buena información sobre las medidas preventivas y un tratamiento precoz.

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

TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2009)

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

(Sigue)

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2009)

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

(Sigue)

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2009)

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

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

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

4. Análisis por sistemas afectados

En la **Tabla 11**, se muestran el total de niños con defectos congénitos del ECEMC distribuidos por área o sistema orgánico afectados, y por tres periodos de tiempo. Los distintos sistemas/áreas han sido ordenados por frecuencia decreciente según los datos registrados en el periodo basal (1980-1985) de la frecuencia en nuestro país. De esta forma se pueden determinar cuáles son los sistemas más afectados y, en su caso, el efecto del diagnóstico prenatal seguido de una IVE en cada uno. Según se observa en la tabla sólo en el sistema músculo-esquelético, y en el sistema nervioso se aprecia una tendencia porcentual descendente a lo largo del tiempo, aunque en el sistema nervioso es más clara entre los valores de los dos últimos periodos de tiempo. Por otro lado, ya se mide un incremento progresivo (en porcentaje) en el sistema reproductor, circulatorio, excretor y metabolismo y endocrino; mientras que en el respiratorio es menos marcada. Estas variaciones entre sistemas tienen diferentes causas, como por ejemplo:

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

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

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

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

TABLA 6

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

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

(Sigue)

TABLA 6 (Continuación)

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

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

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

TABLA 7

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

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

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

TABLA 8

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

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

TABLA 9

EMBRIOFETOPATÍAS POR 10.000 RN (1980-2009)

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

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

TABLA 10

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

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

Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893

TABLA 11

DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR SISTEMAS AFECTADOS

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

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

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

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

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

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

a) Porque presentan frecuencias de algunos genes que son diferentes a las de la población española autóctona; lo que puede traducirse en diferencias de la frecuencia de defectos congénitos[7].

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

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

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

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

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

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

En la **Gráfica 10**, se muestra la distribución de los síndromes autosómicos dominantes por los diferentes grupos étnicos, en relación con el total de niños con defectos congénitos de cada grupo étnico. Como es lógico, al ser los tamaños de las muestras de los distintos grupos étnicos pequeños, los límites de confianza son muy amplios y no se alcanza significación estadística entre los valores muestrales. Sin embargo, en la **Gráfica 11**, que corresponde a los síndromes autosomicos recesivos, la frecuencia de los mismos en la etnia gitana, se diferencia significativamente de los dos grupos blancos, del grupo negro y del correspondiente a otras etnias. Este dato es debido a la alta tasa de consaguinidad y endogamia que aún persiste en esta etnia, como ya habíamos constatado anteriormente[7-8].

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

Comentarios

Como venimos indicando en los Boletines del ECEMC de los últimos años, conocer los tipos de defectos congénitos, sus causas y características, constituye una información de un extraordinario valor. Un valor que no sólo es de utilidad para los profesionales sanitarios, los pacientes y sus familias, sino absolutamente necesarios para las autoridades Sanitarias de nuestro país. Porque sólo disponiendo de una correcta y actualizada información sobre la situación de estas patologías en nuestro medio, se puede realizar una adecuada y buena política de Salud Pública. Una información que pasa por conocer las frecuencias de estas raras patologías, pero que en su conjunto afectan al 5-7% de los niños recién nacidos cada año en nuestro país (incluyendo en esta cifra también los que se manifiestan más allá del tercer día de vida); frecuencia que transforma al grupo de los defectos congénitos en un problema de Salud Pública. Una información que es imprescindible para delimitar de una forma realista las necesidades sanitarias y asistenciales, así como las sociales y de dependencia de la población afectada. Además, una información que es extraordinariamente difícil de obtener, y que el grupo del ECEMC obtiene en una forma tan detallada y con tanta calidad, que lo ha transformado en un grupo altamente considerado y valorado en los medios científicos nacionales e internacionales de esta área de la Medicina. Un año más, ponemos estos datos a disposición de las autoridades sanitarias con la esperanza de que hagan uso de los mismos, dada su utilidad en beneficio de nuestra población. No hacerlo equivale a perder una oportunidad de mejorar la atención sanitaria y social en nuestro medio aprovechando los recursos.

Por último, queremos insistir en el comentario que ya hacíamos en el Boletín anterior[9] relativo a las **Asociaciones de Afectados**, porque creemos que es de gran importancia para ellas. Algunos, si no la mayoría, de los datos que se presentan en este y otros capítulos del presente Boletín, contienen información importante para esas asociaciones. Pero también, para conocer la existencia del único grupo de médicos (distribuidos por toda España), que tienen una extraordinaria experiencia (el grupo inició este trabajo hace más de 34 años) en el diagnóstico y conocimiento de este tipo de ER (han examinado a más de 40.000 niños con defectos congénitos), y que trabajan en los hospitales públicos de sus propias comunidades. También en este ámbito de las Asociaciones, el ECEMC tiene siempre tendido un puente para contribuir con la información de que dispone, a ofrecer una mejor atención a los afectados y, por supuesto, mediante la investigación que realizamos, procurar la prevención de sus patologías.

Referencias

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

5. Martínez-Frías ML, Bermejo E (2009): Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V(8):24-44. (http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF).
6. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man): http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim (acceso en Julio de 2010).
7. Martínez-Frías ML (1998): Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. An Esp Pediatr 48:395-400.
8. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Prevalence of congenital anomaly syndromes in a Spanish gypsy population. J Med Genet. 1992;29:483-6.

TRASLACIÓN DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA PARA LA PREVENCIÓN DE DEFECTOS CONGÉNITOS.

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

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

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

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

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

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

II.
CITOGENÉTICA Y GENÉTICA MOLECULAR

¿QUÉ HAY EN EL ADN NO CODIFICANTE?

José Luis Gómez Skarmeta

Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, CSIC-Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.

Summary

Title: What is in the non-coding DNA?

More than 95% of our DNA is non-coding. This does not mean that 98% of the genome has no role at all, on the contrary. But, what is it there for? Part of this DNA contains cis-regulatory sequences that control when, where and how much a gene is transcribed. Cis-regulatory sequences can activate (enhancers) or suppress (silencers) transcription. These enhancers or silencers can be very far from the promoter they act on, or even in introns of adjacent genes. Some of them can control several neighboring genes at the same time. These sequences are therefore called Locus Control Regions. In addition, certain cis-regulatory sequences can also prevent the action of enhancers or silencers on promoters when they lie in between. These types of sequences are called insulators, and play essential roles in generating different regulatory landscapes for neighboring genes. Despite their essential function in gene regulation, and in contrast to coding sequences, their language is mostly unknown. This prevents their identification in the genome just based on their DNA sequences. Therefore, the goal for the next decade is to unravel this language and identify all cis-regulatory elements in the human genome and their implication in human diseases associated with mutations in non-coding DNA.

Conceptos

El genoma humano contiene unos 30.000 genes. Se consideran genes las regiones del genoma que codifican para proteínas, esto es, las regiones que se transcriben para generar ARN mensajeros que luego se traducen en proteínas en los ribosomas. De media, los genes tienen un tamaño de 3.000 nucleótidos o bases. Teniendo en cuenta que el total del genoma asciende a 3.164,7 millones de bases, la suma de todos los genes supone sólo un 2% del genoma. Por tanto, el 98% del genoma humano es ADN no codificante, o lo que es lo mismo, no contiene información relevante para la síntesis de proteínas.

En su gran mayoría, se desconoce la función del ADN no codificante, aunque se sabe que en él se localiza el ADN regulador. Éste consiste en regiones del ADN (también llamadas regiones reguladoras) que controlan cuánto, cuándo y dónde se produce el proceso de transcripción de un gen. Este control de la transcripción o, lo que es lo mismo, de la expresión génica, llevado a cabo por las regiones reguladoras es fundamental para la diferenciación celular. Así, a pesar de que todas las células de un individuo contengan el mismo genoma, lo que hace que un tipo celular sea distinto de otro es el conjunto específico de genes activos que se expresan en cada célula. Para ello, en cada tipo celular se transcribe sólo una fracción de esos 30.000 genes. De este modo, tipos celulares muy distintos como, por ejemplo, una célula del páncreas y otra del corazón, activan un subconjunto de genes altamente especializado y en gran medida diferente entre ambas células y del de otros tipos celulares.

A pesar del papel fundamental del ADN regulador en el control de la expresión génica, su identificación en el genoma es extremadamente difícil. El principal motivo es que su código o lenguaje es desconocido. Esto contrasta con las regiones codificantes cuyo código genético es perfectamente conocido (por ejemplo ATG codifica para el aminoácido metionina), gracias en parte al trabajo del premio Nobel Severo Ochoa que ayudó a descifrarlo hace ya más de cuatro décadas. De hecho, la estimación actual sobre el número de genes en el genoma humano de 30.000, se basa en parte en la capacidad de predecir la existencia de genes según dicho código genético. Esto es imposible para las regiones reguladoras, lo que hace difícil actualmente predecir dónde se localizan esas regiones en el genoma y cuál es la información que contienen.

Una región reguladora está formada por un fragmento de ADN no codificante de tamaño variable (entre unas pocas bases y cientos de ellas) al que se unen, dependiendo del tamaño, unos pocos o un gran número de factores de transcripción. En los casos en que la unión de dichos factores a la región reguladora favorece la transcripción de un gen, se le denomina **potenciador** o *enhancer*. Si por el contrario la impide, a la región reguladora se la denomina **silenciador** o *silencer*.

Los genes contienen regiones de ADN llamadas **promotores,** que controlan el inicio de la transcripción, ya que son los lugares donde se une la ARN polimerasa para iniciar la transcripción. Las regiones reguladoras modulan la expresión génica interactuando con los promotores de los genes. Así, los *enhancers* o los *silencers* potencian o previenen el reclutamiento de la ARN polimerasa al promotor de un gen, favoreciendo o bloqueando la transcripción génica. A las regiones reguladoras se las denomina elementos en **cis** (o cis-reguladores), ya que están en la misma cadena de ADN que los genes. A los factores de transcripción que se unen a los elementos cis-reguladores se les denomina reguladores en **trans**. Así, la configuración-cis de un gen consiste en el conjunto de regiones reguladoras que operan sobre él.

Un aspecto característico de las regiones reguladoras es su modularidad. En general, cada región reguladora controla la expresión de un gen en un reducido número de tejidos u órganos. Por tanto, genes que se expresan en muchos tejidos y órganos, y en distintos momentos del desarrollo embrionario, contienen múltiples elementos cis-reguladores. Cada uno de ellos es un módulo independiente para controlar la expresión en unos pocos territorios. De esta forma, los genes con patrones de expresión sencillos (un tejido muy definido o simplemente en todas las células del organismo) suelen tener muy pocos elementos reguladores y localizados en regiones próximas al promotor. Por el contrario, los genes con patrones de expresión complejos contienen muchos elementos cis-reguladores dispersos a lo largo del ADN no-codificante tanto en la vecindad del gen como a distancias de hasta cientos de kilobases. A estos elementos cis-reguladores localizados en regiones genómicas lejanas del promotor se les denomina elementos distales. En muchos casos, este tipo de genes (a menudo implicados en el desarrollo temprano del embrión), están flanqueados por grandes regiones de ADN no-codificante en las cuales no reside ningún otro gen. Estas regiones, también conocidas como **desiertos génicos,** están plagadas de regiones cis-reguladoras esenciales para controlar la expresión del gen en múltiples tejidos y en distintos momentos.

Si las regiones reguladoras se localizan en zonas intergénicas ¿cómo se organiza el genoma para que unas regiones actúen sobre un determinado gen y no sobre el vecino?

Para ello existen las regiones reguladoras denominadas **aisladores**. Estas tienen dos funciones:

a) prevenir que un *enhancer* actúe sobre un promotor cuando el **aislador** se localiza entre estos dos elementos.

b) impedir la expansión de la heterocromatina sobre un locus determinado, y con ello el silenciamiento de su expresión.

Los aisladores son, por tanto, elementos esenciales del genoma para generar compartimentos con entornos reguladores diferentes para genes vecinos. De esta forma, dos genes contiguos en el genoma, si están separados por aisladores, pueden estar bajo la influencia de un conjunto de elementos cis-reguladores totalmente diferentes, o como se dice en la jerga genómica, estos genes "ven" paisajes reguladores diferentes.

Un caso especial que conviene mencionar son los **complejos génicos**. Estos están constituidos por grupos de varios genes agrupados en una región del genoma que codifican proteínas estructuralmente relacionadas. Estos genes suelen tener una expresión génica muy coordinada en el espacio y en el tiempo, que deriva de la existencia de elementos cis-reguladores compartidos entre ellos. Estos elementos cis-reguladores compartidos controlan la expresión de varios genes del locus de una forma coordinada, y por ello se denominan *Locus Control Regions* (LCR). De hecho, es la existencia de estos LCR lo que mantiene a los genes formando complejos y lo que evita su dispersión cromosómica a lo largo de la evolución.

CUADRO 1
DEFINICIONES DE LOS DIFERENTES CONCEPTOS

ADN regulador (o regiones reguladoras): fragmento de ADN no codificante de tamaño variable (entre unas pocas bases y cientos de ellas) al que se unen, dependiendo del tamaño, unos pocos o un gran número de factores de transcripción.
Cis-regulador: región reguladora que se encuentra en la misma cadena de ADN que los genes a los que regula.
Regulador en trans: factor de transcripción que se une a los elementos cis-reguladores.
***Enhancer* o potenciador:** región reguladora que favorece la transcripción de un gen.
***Silencer* o silenciador:** región reguladora que impide la transcripción de un gen.
Modularidad: las regiones reguladoras controlan la expresión de los genes en distintos tejidos y momentos, mediante elementos cis-reguladores. Cuando los genes se expresan en muchos tejidos y órganos, y en distintos momentos del desarrollo embrionario, contienen múltiples elementos cis-reguladores. Cada uno de ellos constituye un módulo independiente para controlar la expresión en unos pocos territorios.
Regiones distales: elementos cis-reguladores localizados en regiones genómicas alejadas del promotor del gen.
Aislador: elemento del genoma que genera compartimentos con entornos reguladores diferentes para genes vecinos.
Locus Control Regions (LCR): elementos cis-reguladores compartidos que controlan la expresión de forma muy coordinada, de varios genes agrupados en una región del genoma que codifican proteínas estructuralmente relacionadas.

Conclusión

En resumen, nuestro conocimiento del genoma humano es hoy en día muy reducido, y en la próxima década gran parte del esfuerzo se dedicará a descifrar el significado de este 98% del ADN no-codificante. Esto nos permitirá poder identificar y comprender las funciones de las distintas regiones reguladoras asociadas a los distintos genes y con ello estudiar el efecto que tienen la infinidad de mutaciones existentes en el ADN no codificante, tanto en las enfermedades humanas como en los genes asociados a éstas.

Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893

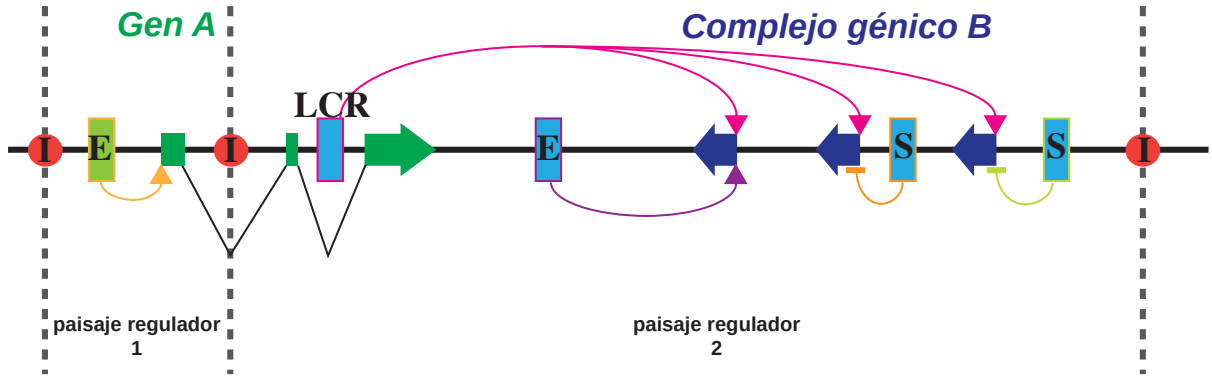


FIGURA 1. En esta figura se representan un gen A (en la parte izquierda del esquema) y un complejo génico B de tres genes (representados mediante flechas hacia la izquierda, en la parte derecha del esquema) contiguos en el genoma. Los círculos representan aisladores (Insulators, I) mientras que los rectángulos son regiones reguladoras. El rectángulo de la izquierda es un enhancer (E) del gen A, mientras que los 4 rectángulos de la derecha son regiones reguladoras de los genes del complejo B (E, enhancer; S, silencer). Cada uno de los diferentes elementos reguladores desarrolla su actividad en diferentes tipos celulares. Los aisladores generan dos paisajes reguladores distintos , uno pequeño en torno al promotor del gen A donde se encuentra el elemento regulador asociado a este gen, y el otro abarcando desde el primer intrón del gen A hasta el final del complejo B y que contiene el resto de elementos reguladores de la derecha. El elemento regulador situado a la izquierda dentro del complejo génico B y localizado en el segundo intrón del gen A activa a larga distancia a los tres genes del complejo A y por ello es un LCR distal. El aislador (I) en el primer intrón del gen A impide que este LCR active también a este gen. El elemento regulador entre el gen A y el complejo génico B es un enhancer (E) específico del primer gen del complejo, mientras que los otros dos elementos reguladores de la derecha son silencers (S) específicos para cada uno de los dos genes restantes. En un ejemplo concreto, el LCR podría activar a los genes del complejo A en todo el territorio del ojo durante el desarrollo, mientras que los insulators podrían reprimir específicamente al segundo y tercer gen en el cristalino y en los conos, respectivamente. El otro enhancer, entre el gen A y el complejo B, podría además activar al primer gen del complejo en otro tejido distinto, como por ejemplo el telencéfalo.

¿QUÉ SON LOS MICROARRAYS? APLICACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS

M.D. Sánchez-Izquierdo[1], M.L. Martínez-Fernández[1,2], M.L. Martínez-Frías[1,2,3]

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

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

[3]*Profa. Dpto. De Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid*

Summary

Title: What are microarrays? Applications for the diagnosis of birth defects

Arrays are made up of small fragments of DNA from known locations within each chromosome, and labelled probes that bind covalently to a silica or glass surface in a specific position (hence the name in silico). Both the sequence and genomic position of each probe are recorded in a database associated with a computer analysis program. These sensors detect changes in gene sequence, particularly in the number of copies, but also in the methylation status or heterozygosity. There are many different types of arrays available and it is possible to differentiate between them in terms of density, distance and the number of probes that they contain, as well as their distribution throughout the genome. In this paper we review the different types of arrays and the current situation in diagnosing patients with birth defects.

Introducción histórica. El inicio de los *arrays*

El objetivo de los primeros *arrays* fue medir de forma simultánea la expresión de muchos genes en un tejido o tipo celular concreto. Estos primeros 'microchips', o ***arrays* de expresión**, contenían pequeños trozos de ADN complementario a los ARN mensajeros de los genes conocidos[1] y detectaban los genes que estaban siendo expresados en un momento y en un grupo celular concreto (tejido, cultivo celular, muestra tumoral…). Esto permitía realizar todas las mediciones en un mismo experimento, evitando los sesgos entre ensayos, y ahorrar material procedente de los pacientes. La comparación entre muestras de pacientes e individuos sin enfermedad determinaba qué genes variaban su expresión, relacionándose con la enfermedad.

Por otra parte, los primeros *arrays* utilizados (Cuadro 1) para detectar cambios en el número de copias de ADN se basaron en la hibridación genómica comparada denominada CGH (por sus siglas en inglés *Comparative Genomic Hybridization*), una técnica que utilizaba el marcaje fluorescente de forma análoga a la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH por *Fluorescence In Situ Hybridization*). La CGH consiste en hibridar juntos, sobre un portaobjetos que contiene cromosomas sin alteraciones, un ADN de referencia marcado en rojo, y el ADN del paciente, marcado en verde. El perfil de fluorescencia obtenido determina si existen cambios en la cantidad de material génico del paciente porque, si el resultado sobre cada cromosoma es normal el color será amarillo, pero si hay gancias se incrementa la señal verde, y si hay pérdidas la señal será roja (Figura 1). Al sustituir los cromosomas del portaobjetos por unos fragmentos de ADN de localización conocida, de forma análoga al array de expresión[2,3] se obtiene un ***array* genómico** (Figura 2). El tamaño de los *arrays* genómicos se ha ido reduciendo con los años al disminuir también el tamaño de las sondas[4], y es por ello que hoy en día reciben nombres como 'microchips de ADN' o *microarrays*.

En la actualidad, los *arrays* están constituidos por pequeños fragmentos de ADN de localización conocida dentro de cada cromosoma y denominados sondas, que se unen covalentemente a una superficie de sílice o cristal en unas posiciones concretas (de ahí la denominación *in silico*). Tanto la secuencia como la posición genómica de cada sonda quedan registradas en una base de datos asociada a un programa de análisis informático. Estas sondas pueden detectar cambios en la secuencia génica, principalmente en el número de copias, pero también en el estado de

metilación o de heterozigosis.

Aunque los primeros *arrays* genómicos fueron desarrollados en laboratorios de citogenética molecular y orientados a la detección de ganancias y pérdidas de ADN en muestras tumorales, ya se aplican a una gran variedad de patologías, incluyendo también los reordenamientos asociados a defectos congénitos. Si bien es cierto que se han convertido en poderosas

FIGURA1.

A) Cromosomas clasificados en un experimento de hibridación genómica comparada CGH (los cromosomas cruzados no son analizables porque en los cruces se distorsiona el perfil de fluorescencia). Los cromosomas 1p, 6p, entre otros, muestran incrementos en la señal verde correspondiente a ganancias de ADN en el paciente. B) Imagen obtenida después del análisis de varias metafases hibridadas con CGH: por convención, a la derecha de cada cromosoma se muestran las ganancias en verde, por ejemplo en 6p o en el cromosoma 7 completo, y a la izquierda en rojo las pérdidas, como 11q. Debajo de cada perfil se identifica el cromosoma y el número de perfiles analizados.

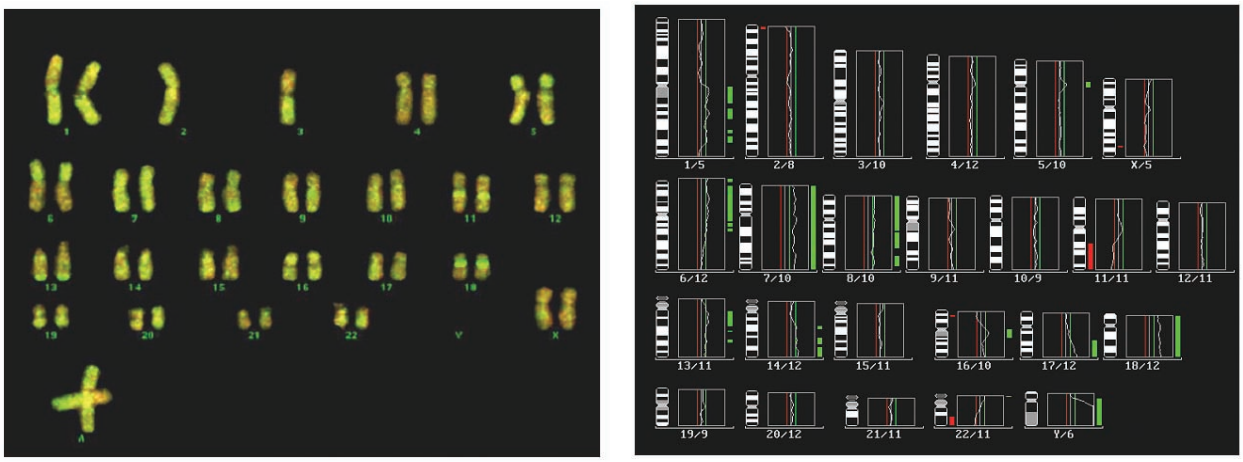
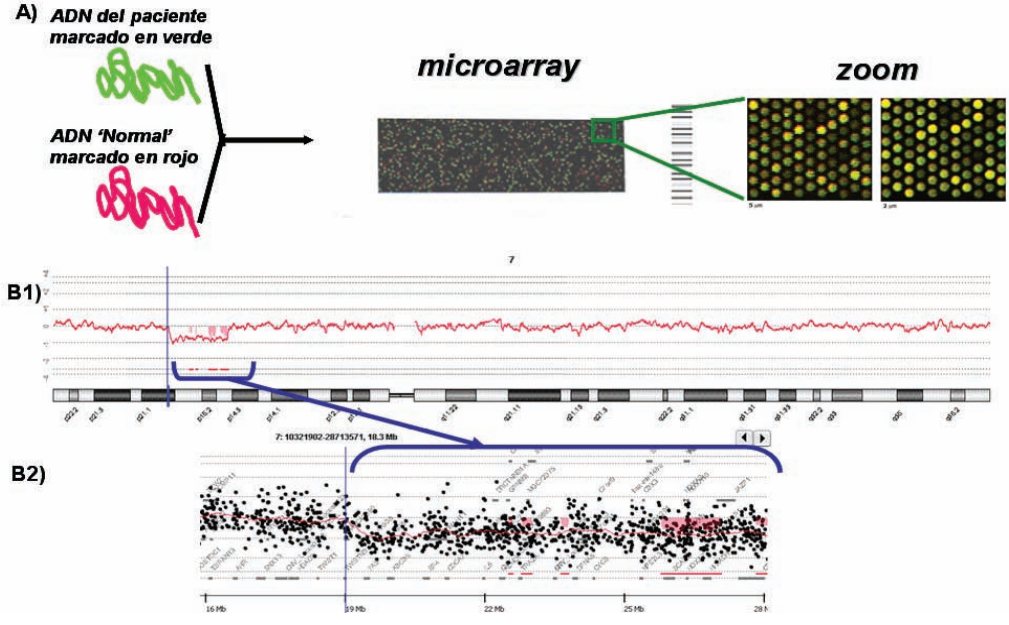


FIGURA 2.

A) Esquema de cómo se realiza un CGH array mostrando la imagen de un microarray hibridado y un zoom sobre una región de la matriz de puntos fluorescentes. B1) Resultado del análisis de un CGH array en un paciente que presenta una pérdida heterozigota (una sola copia) de material genético en 7p. B2) Al ampliar la zona perdida en 7p se ven los puntos negros correspondientes a las sondas de ADN de localización conocida en el cromosoma que contiene el microchip.



herramientas diagnósticas, su uso e interpretación presenta aún ciertas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta a la hora de utilizar la información que de ellos se obtiene en el diagnóstico y manejo clínico del paciente.

Existen muchos *arrays* en el mercado y es posible diferenciarlos tanto en función de la densidad, distancia o número total de sondas que contienen, como de la distribución de éstas a lo largo del genoma. Por ejemplo, los ***arrays* de genoma completo,** denominado WGA (del inglés *Whole Genome Array*), analizan todos los cromosomas (son los más frecuentemente utilizados), mientras que los ***arrays* específicos** detectan alteraciones en zonas concretas del genoma como pueden ser telómeros, regiones que se expresan (exones), islas de metilación CpG, zonas implicadas en microdeleciones o translocaciones citogenéticas, entre otras. Por otra parte, los ***arrays* a la carta** o 'customizados', permiten al investigador realizar su propio diseño del *array*, ubicando las sondas en áreas genómicas concretas de su interés: una banda citogenética concreta, regiones promotoras o genes relacionados con una patología determinada.

El progreso en la tecnología de fabricación permite que hoy en día los *arrays* puedan incluir más de dos millones de sondas, llegando a detectar alteraciones de unas pocas kilobases [Kb] (Cuadro 2). Sin embargo, y tal y como se expondrá más adelante, el incremento en la resolución no va a ser siempre sinónimo de una mayor capacidad de diagnóstico. Esto se debe en gran medida a la gran complejidad estructural mostrada por el genoma humano. También se verá que, aunque todos los *arrays* localizan ganancias y pérdidas de material genético, sólo algunos diseños son capaces de definir específicamente las regiones con disomía uniparental (UPD del inglés *UniParental Disomy*) o el grado de metilación de determinadas zonas del genoma. Por otro lado, cada vez es más frecuente encontrar en la literatura estudios de asociación genómica o GWAS (del inglés *Genome-Wide Association Study*), que utilizan los *arrays* para determinar regiones candidatas o que generan susceptibilidad a una u otra patología. En estos estudios se analizan amplios grupos de pacientes y de población control dentro de una misma área geográfica y, mediante potentes herramientas estadísticas, se identifican variantes poblacionales, tanto de número de copias (CNV de *Copy Number Vartiation*) como de polimorfismos de una sola base (SNP de *Single Nucleotide Polymorphism*), que se

CUADRO 1

DEFINICIONES

Sonda: Fragmento de ADN de localización conocida dentro del genoma

FISH (Fluorescence In Situ Hybridization): Hibridación de sondas de ADN marcadas

BAC (Bacterial Artificial Chromosome): Contiene secuencias genómicas de unas 100 Kb que son utilizadas como sondas tanto en técnicas de FISH como de arrays

SNP (Single Nucleotide Polymorphism): Pequeñas secuencias del genoma que varían en un único nucleótido (una base) de un individuo a otro

CNV (Copy Number Variation): Ganancias o pérdidas de material genético, en general de pequeño tamaño, aunque pueden llegar a tener varias Mb

UPD (UniParental Disomy): Un fragmento o una pareja de cromosomas que se reciben del mismo progenitor

CGH (Comparative Genomic Hybridization): Hibridación simultánea de material genético

GWAS (Genome-Wide Association Study): Estudio amplio y comparativo que establece asociaciones con variantes genéticas y ciertos fenotipos, comparando un grupo de individuos que tienen una determinada característica con otro grupo sin esa característica (grupo control)

Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893

CUADRO 2
UNIDADES DE MEDIDA DE LA SECUENCIA DEL GENOMA

Pb (par de bases): Se refiere a un par de bases de la cadena de ADN (un nucleótido de cada una de las dos moléculas del ADN). Es la unidad básica de la secuencia del ADN.

Kb (kilobase): Se refiere a mil pares de bases.

Mb (megabase): Se refiere a un millón de pares de bases.

encuentran con mayor frecuencia en el grupo de pacientes que en el de la población control. Este tipo de estrategia ha permitido identificar muy recientemente un posible gen candidato para el síndrome de Kabuki[5]. Actualmente hay numerosos estudios GWAS en marcha cuyo objetivo es caracterizar nuevas variantes génicas asociadas a patologías tan diferentes como pueden ser el autismo o la susceptibilidad a sufrir un infarto de miocardio o a padecer diabetes (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gap).

Características de los diferentes tipos de *arrays*

1. Arrays genómicos

En general, se puede decir que estos *arrays* utilizan principalmente dos tipos de sondas (Cuadro 1): cromosomas artificiales bacterianos (BAC) y oligonucleótidos. Los *arrays* de oligonucleótidos pueden estar basados en la técnica de CGH o bien utilizar secuencias de SNP sobre las que se realiza una hibridación directa sin ADN de referencia.

El ***BAC array***, constituido por BACs, se basa en la CGH y contiene sondas de un tamaño de unas 100 Kb que son iguales a las utilizadas en la técnica de FISH. Debido al gran tamaño de las sondas, la resolución es algo menor que en los *arrays* basados en oligonucleótidos, por lo que detectan alteraciones de un tamaño algo mayor. En compensación a esta limitación, la hibridación es muy fiable y altamente específica, y los resultados obtenidos son relativamente sencillos de interpretar. Además, las alteraciones detectadas son sencillas de validar, ya que es posible obtener de la casa comercial la sonda o sondas que se encuentran ganadas o perdidas y aplicarlas en un ensayo de FISH sobre la muestra estudiada.

El ***CGH array*** hibrida una mezcla de ADN control (procedente de donantes sanos) junto a la muestra del paciente. Está compuesto de pequeñas sondas de entre 20 y 60 nucleótidos que determinan con gran precisión qué genes se encuentran afectados por una pérdida o ganancia. Además, la distribución de las mismas puede ser homogénea ya que no depende de la presencia de secuencias génicas específicas, como es el caso del ***SNP array***. Esto consigue que el nivel de resolución del *array* no varíe demasiado de unas posiciones genómicas a otras.

En el ***SNP array*** el ADN objeto de estudio se hibrida directamente sobre el *array*. Los valores de fluorescencia obtenidos en cada ensayo son normalizados primero de forma interna y, a continuación, comparados frente a un gran número de muestras de población control previamente analizadas. La comparación estadística de las señales obtenidas frente a la media de las señales de las muestras de la población control determina qué sondas muestran ganancias o pérdidas. Los resultados obtenidos en los *arrays* realizados a la población utilizada como control se encuentran accesibles en bases de datos públicas dentro del proyecto HapMap: (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov). Las sondas en el *SNP array* corresponden a secuencias SNP y, además de detectar ganancias y pérdidas, permiten conocer el estado de homozigosis o heterozigosis de una región genómica. Esto es posible porque estas sondas discriminan si las dos copias de la secuencia génica que se une a ellas en la hibridación poseen el mismo nucleótido (homocigosis) o uno distinto (heterocigosis). Con esta estrategia se detectan aquellas regiones con la misma secuencia génica en las dos copias heredadas, sospechando la existencia de UPD.

2. Arrays de expresión

Hasta ahora, se han descrito principalmente las características de los *arrays* utilizados con mayor frecuencia en el estudio del ADN genómico. Como

se ha comentado en la introducción, los *arrays* de expresión fueron los primeros aplicados a la clínica con el fin de evaluar los niveles de expresión de los ARN mensajeros en una situación y grupo celular concreto. Los ensayos de este tipo se han aplicado fundamentalmente a tumores de diferente origen, con diferentes características clínico-patológicas, o a células tratadas con un determinado fármaco en comparación con células no tratadas. En el caso concreto de la aplicación al estudio de los defectos congénitos, su utilización se encuentra por el momento limitada al campo de la investigación. Así, este tipo de a*rrays* se ha utilizado, por ejemplo, en modelos murinos y en muestras de cerebros de personas con síndrome de Down[6,7], para determinar qué genes del tejido cerebral cambian sus niveles de expresión debido a la trisomía 21. El objetivo consiste en establecer qué moléculas deben contribuir mayoritariamente al fenotipo asociado, así como buscar dianas terapéuticas útiles en el tratamiento de algunas de sus manifestaciones clínicas.

Situación actual de las técnicas de *array* para el diagnóstico de los pacientes con defectos congénitos: ventajas e inconvenientes

1. Capacidad resolutiva

Como ya se ha comentado, la mayor ventaja de las técnicas de *array* es la resolución. Ésta viene determinada fundamentalmente por el número de sondas que contiene, pero además, y paradójicamente, por el uso al que se destinen los resultados obtenidos. Resulta obvio que el *array* genómico permite el estudio de los cromosomas que se observan en el cariotipo a un nivel de resolución muy superior al de la citogenética convencional, porque pone de manifiesto el perfil génico del paciente. Dicho perfil, en algunos casos, permitiría establecer el diagnostico de la patología del paciente e, incluso, de aspectos que aún no se han manifestado por tratarse de efectos clínicos de aparición tardía. Una información anticipatoria que propicia un mejor manejo del paciente, así como paliar y, en ciertos casos, prevenir las patologías asociadas a la evolución de la enfermedad.

Sin embargo, en la práctica diaria, los criterios para determinar si una alteración concreta puede estar relacionada con una patología son mucho más restrictivos que si se trata de un estudio en el área de la investigación. Estos criterios incluyen parámetros como el número de sondas ganadas o perdidas y el tamaño de la alteración detectada. Como el valor de esos parámetros depende de la densidad con la que se encuentra cubierta una determinada región genómica, la distribución de las sondas en relación con el genoma es crucial a la hora de validar la existencia de una pérdida o ganacia concreta. Por tanto, una alteración en una zona del genoma representada con pocas sondas en el *array* será más difícil de validar porque poseerá una resolución inferior a la de otra zona con mayor densidad de sondas. Es fácil entender que la resolución dentro de un mismo *array* es un valor relativo y variable a lo largo del genoma. En la Tabla 1 se muestran diseños de *arrays* con diferente densidad de sondas (1 millón, 400.000, 180.000, etc.) y se observa como varía la distancia media entre sondas en las zonas intragénicas e intergénicas. Por otra parte, al aumentar el número de sondas, es posible detectar un gran número de variantes consistentes en ganancias o pérdidas de material genético de tamaño variable, que no tienen trascendencia diagnóstica. Esto es así, porque se ha demostrado que en el genoma humano existe una enorme cantidad de esos tipos de variantes sin repercusión clínica, que se consideran polimórficas y se denominan CNV (Cuadro 1). Por esto, ante resultados de pérdidas o ganancias en muestras de pacientes, aún resulta difícil interpretar clínicamente los resultados que se obtienen mediante *arrays* de muy alta densidad.

2. ¿Qué detectan y no detectan los arrays*?*

A. Síndromes de microdeleción y UPD

Tanto el *CGH array* como el *SNP array* detectan desbalances en el ADN, pero existen diferencias entre ambos que vienen dadas por las características del diseño de cada uno y de la metodología empleada en el análisis de los datos obtenidos. Por tanto:

Con el *CGH array* y el de *BAC array*, basados en la técnica de CGH, se obtienen resultados más fiables por dos motivos:

a. Son comparativos y se eliminan errores en la señal de fluorescencia que producen las regiones que hibridan mal (heterocromatina, subteloméros y subcentroméros) y que dificultan la normalización de los datos.

b. Las sondas son de mayor tamaño, lo que implica una mayor especificidad y una mejor señal de fluorescencia (especialmente los *arrays* de BACs),

TABLA 1. Diseños de arrays de diferente densidad o número de sondas. (1 millón, 400.000, 180.000 y 60.000). El array se identifica con relación al número de sondas que incluye. Los datos se expresan en pares de bases. Todos los diseños incluyen un pequeño grupo de sondas repetidas (en este caso 5 veces) para comprobar que se hibridan de forma homogénea. Los controles negativos permiten establecer el ruido de fondo o fluorescencia basal ya que no hibridan con el ADN y no deberían dar señal. Las sondas en exones corresponden a la secuencia del gen que se expresa y las regiones intragénicas e intergénicas a las zonas dentro y entre genes, respectivamente. La distancia media en general en el array es mayor que la distancia en y entre genes porque en las zonas del genoma 'vacías' de genes hay menos sondas.

Denominación	**1M**	**400K**	**180K**	**60K**
nº de sondas	974.016	420.288	180.880	62.976
Sondas repetidas (5x)	1.000	1.000	1.000	1.000
Controles negativos	302	106	7	13
Sondas en exones	51.297 (5,3%)	35.945 (8,7%)	24.011 (14,1%)	14.259 (25,9%)
Sondas intragénicas	514.337 (53,4%)	218.058 (53,0%)	93.675 (55,0%)	36.995 (67,2%)
Sondas intergénicas	448.692 (46,6%)	192.998 (47,0%)	76.659 (45,0%)	18.082 (32,8%)
Distancia media sondas				
intragénicas	1.814	4.606	11.190	33.307
intergénicas	2.752	6.876	17.655	78.946
CNV	2.092	5.246	12.690	26.688
Distancia media general	3.118	7.304	17.627	54.455

aunque su resolución es menor.

Con el SNP *array*, se obtienen los siguientes resultados:

a. El proceso de normalización en cada experimento se basa en valores de referencia de sondas específicas dentro del array (Tabla 1), por lo que la calidad de la hibridación es crítica a la hora de realizar el análisis.

b. Se detectan, además de las pérdidas y ganancias de ADN, las regiones UPD por lo que si se sospecha un síndrome que pueda tener su origen en un suceso de UPD, se debe aplicar este tipo de *array* preferentemente.

c. Se comparan los resultados obtenidos en los pacientes con los obtenidos en un grupo de personas de la población general (grupo control), por lo que algunas variantes polimórficas sin repercusión clínica pueden no encontrarse en el grupo control y serán difíciles de interpretar si se detectan en la muestra de un paciente.

Esta última limitación se está resolviendo mediante la aplicación del *SNP array* a un gran número de genomas de individuos de poblaciones diferentes en todo el mundo[8]. Además, se ha creado una base de datos pública que recoge todas las variantes, tanto de CNV como de SNP, que pueden ser consultadas para identificar aquellas alteraciones detectadas en los pacientes que corresponden a polimorfismos (http://projects.tcag.ca/variation/).

B. Análisis citogenético y translocaciones

En el contexto de la citogenética clínica, los *arrays* detectan con gran precisión los puntos de rotura únicamente en las translocaciones no balanceadas, en las cuales se produce la pérdida de parte del ADN adyacente o próximo al punto de rotura de uno o ambos cromosomas afectados por la translocación. Por otro lado, y a diferencia del cariotipo, no detectan translocaciones balanceadas o aquellas con un desbalance cuyo tamaño sea inferior a la capacidad de resolución del *array* empleado. Por tanto, el estudio del cariotipo resulta en la actualidad necesario y complementario, especialmente en los casos de translocaciones heredadas que precisan de un buen asesoramiento genético a los padres. Además, porque es conocido desde hace tiempo que las translocaciones balanceadas pueden alterar la expresión de los genes localizados en las proximidades del punto de rotura, debido a efectos posicionales, cambios en los promotores, alteración de los sitios de procesado alternativo de exones (*splicing*), interrupción de genes o de secuencias reguladoras de la expresión (*enhancers*), entre otros. Por el momento, los *arrays* tampoco detectan mutaciones puntuales, las cuales deben ser caracterizadas por secuenciación genómica u otras técnicas moleculares.

Otra limitación de las técnicas de *arrays* viene determinada por la calidad de la muestra. Al ser un análisis estadístico y de normalización el que finalmente

determina si una alteración está o no presente, la fiabilidad del ensayo depende de la dispersión de los datos. Esta dispersión viene dada por la intensidad y variabilidad de la señal fluorescente que, a su vez, se relaciona directamente con la calidad de partida del ADN hibridado. Como el resultado final es un dato estadístico, en caso de detectarse una alteración que se relacione claramente con el fenotipo, es muy recomendable comprobar mediante otras técnicas más objetivas la presencia real de dicha alteración. Estas técnicas pueden ser la de FISH (si la alteración es lo suficientemente grande y se dispone de la sonda adecuada), la PCR cuantitativa con los oligonucleótidos correspondientes a las sondas detectadas en la región alterada y la secuenciación génica o el análisis de microsatélites en los casos de UPD. Si el gen o genes afectados implican cambios en determinados parámetros fisiológicos, se puede plantear otro tipo de análisis indirectos como, por ejemplo, un estudio bioquímico de las proteínas relacionadas con la alteración.

En resumen, de estas técnicas se pueden destacar los siguientes aspectos:

a) Los estudios con *arrays* incrementan muy sensiblemente la resolución de los estudios citogenéticos.

b) Permiten analizar desde secuencias específicas de ADN hasta el genoma completo.

c) No detectan translocaciones balanceadas pero sí la existencia de ganancias y pérdidas asociadas a translocaciones no balanceadas, siempre y cuando el desbalance tenga un tamaño mayor al límite de resolución de la técnica utilizada.

d) Sólo los *arrays* basados en SNPs son capaces de detectar las regiones con UPD por lo que son los más indicados cuando existe una sospecha de síndrome cuya causa pueda ser una UPD.

e) La alta resolución de esta metodología ha revelado la existencia de una gran complejidad en nuestro genoma, consistente en la existencia de una gran cantidad de CNVs y de SNPs (para más información consultar referencia 9). El significado de estas variantes, consideradas polimórficas, es aún incierto y complican, además, la interpretación de los resultados en las muestras de los pacientes.

Referencias

1. Lipshutz RJ, Morris D, Chee M, Hubbell E, Kozal MJ, Shah N, Shen N, Yang R, Fodor SP. Using oligonucleotide probe arrays to access genetic diversity. Biotechniques. 1995 Sep;19(3):442-7.
2. Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, Nickolenko J, Benner A, Döhner H, Cremer T, Lichter P. Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. Genes Chromosomes Cancer. 1997 Dec;20(4):399-407.
3. Pinkel D, Segraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, Collins C, Kuo WL, Chen C, Zhai Y, Dairkee SH, Ljung BM, Gray JW, Albertson DG. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. Nat Genet. 1998 Oct;20(2):207-11.
4. Lucito R, West J, Reiner A, Alexander J, Esposito D, Mishra B, Powers S, Norton L, Wigler M. Detecting gene copy number fluctuations in tumor cells by microarray analysis of genomic representations. Genome Res. 2000 Nov;10(11):1726-36.
5. Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Beck AE, Tabor HK, Cooper GM, Mefford HC, Lee C, Turner EH, Smith JD, Rieder MJ, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson DA, Bamshad MJ, Shendure J. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. Nat Genet. 2010 Sep;42(9):790-3.
6. Sultan M, I Piccini, Balzereit D, Herwig R, Saran NG, Lehrach H, Reeves RH, Yaspo ML. Gene expression variation in Down's syndrome mice allows prioritization of candidate genes. Genome Biology 2007, 8:R91
7. H.E. Lockstonea, 1, L.W. Harrisa, 1, J.E. Swattonb, M.T. Waylanda, A.J. Hollandc and S. Bahna. Gene expression profiling in the adult Down syndrome brain. Genomics 2007 Dec; 90(6):647-660.
8. The International HapMap 3 Consortium. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. Nature 2010 Sep;467:52–58.
9. Shaikh TH. Oligonucleotide arrays for high-resolution analysis of copy number alteration in mental retardation/multiple congenital anomalies. Genet Med. 2007 Sep;9(9):617-25. Review.

ANÁLISIS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS NIÑAS RECIÉN NACIDAS CON SÍNDROME DE TURNER Y DE AQUELLAS CON TRES CROMOSOMAS X

Isabel Aceña[1] + Alexandra MacDonald[1], María Luisa Martínez-Fernández[1,2], Eva Bermejo[1,2,3], María Luisa Martínez-Frías[1,2,4]

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

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

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

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

Summary

Title: Clinical-epidemiological comparative analysis of newborn girls presenting with Turner syndrome and those with three X chromosomes.

As far as we know, this article represents the first epidemiological analysis of two series of consecutive newborn infants who presented with monosomy X or three X chromosomes, using data from ECEMC's case-control study. For this analysis, four groups of newborn girls were used: infants with 45,X, those with 47,XXX, all other newborn females with congenital defects, and the group of female controls. Two types of comparative analyses between those groups were performed: the first includes the study of anthropometric variables at birth, and of the maternal and paternal ages; the second approach analyzes the relative frequency of each congenital defect in the two groups of girls with 45,X, and 47,XXX. To do this, we divided the frequency of each defect observed in newborn females with 45,X and 47,XXX, by the corresponding frequency observed in the group formed by the females with other birth defects. The value of this quotient for each anomaly, offers the times each defect is more (or less) frequent among the girls with each chromosomal alteration than in the group of newborn girls with other defects.

Results from the first group of analyses: These showed significant differences for: a lower birth weight in 45,X infants (Table 2), who only differ in the gestational age (Table 4) from the group of control females, having an OFC lower than that of the two reference groups (Table 4). However, regarding the newborn length (Table 5) of both 45,X and 47,XXX infants, it was lower than among the two reference groups. Finally, regarding the analyses of the parental ages (Tables 6,7), the differences are established in relation with a statistically significant higher maternal age in infants having three X chromosomes than the other three groups. Moreover, the analyses of the mean parental ages differences (Table 8), suggest that the extra X chromosome in infants with 47,XXX, is of maternal origin.

Results from the second group of analyses: The clinical analyses showed that newborns with 45,X have many more congenital defects than the group presenting with three X chromosomes. In addition, this approach depicts those defects that are significantly more frequent (expressed as the number of times they are more frequent) in each of the two series of infant girls with 47,XXX and 45,X (Tables 9 and 10, respectively) than in the group constituted by the rest of newborn girls (within the same period of time and hospitals). Moreover, it is also shown that other birth defects have the same frequency in the three groups of girls with congenital anomalies, which suggests that they may not be related with the chromosomal abnormality, but attributable to the population risk.

Conclusions: With consecutive series of newborn infants with congenital defects, we can structure series of cases with the same type of cause. This is highly valuable since this allows us to define both the spectrum of birth defects for each cause and the type of defects that are specifically associated with the cause. This information is of enormous importance either for prenatal diagnosis, or for a correct diagnosis and prognosis, including the anticipatory guidance.

Introducción

La presencia de un cromosoma X extra en la constitución cromosómica de las mujeres generalmente se denomina Triple X (47,XXX). En el lado opuesto, el Síndrome de Turner se define por un cariotipo con pérdida de un cromosoma X (45,X), también llamado monosomía X. Estas dos alteraciones, son las cromosomopatías más frecuentes en mujeres[1,2].

Tradicionalmente se ha considerado que los excesos de material genético producen efectos clínicos menos malformativos que las ausencias de partes del genoma. La presencia de dos copias de un determinado gen

permite la regulación de exceso de proteínas mediante la represión de la expresión génica, mientras que la existencia de una única copia de un gen por deleción no puede ser compensada cuando los niveles de expresión requeridos deben ser los correspondientes a dos copias. De hecho, se ha considerado que, con la excepción del retraso mental, los rasgos clínicos de las mujeres con síndrome de Triple X (incluso con más de tres X, genericamente denominados de poli-X) son menores que los observados en las mujeres con ausencia de uno de los cromosomas X (síndrome de Turner).

En este trabajo, se ha llevado a cabo un análisis comparativo de dos series de pacientes, una con 47,XXX y otra con monosomía X puras, identificadas en el ECEMC, y dos grupos más constituidos por Casos y Controles del ECEMC. La ventaja de estas series es que han sido evaluadas clínicamente de la misma forma y por el mismo grupo de profesionales. Además, su estudio cromosómico se ha realizado también en el laboratorio del ECEMC.

Material y Métodos

1. Material

Se han utilizado los datos del laboratorio del ECEMC desde sus inicios en el año 1981, referidos a las niñas que presentaron dos tipos de alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales. De esta forma se estructuraron dos series de casos: una constituida por 89 niñas con monosomía X (45,X) y otra de 12 niñas con Triple X (47, XXX). Como grupos de comparación se incluyeron los siguientes: el formado por el resto de los casos con defectos congénitos femeninos (16.070), y el de los controles femeninos del ECEMC (15.527). En la Tabla 1 se indican los distintos tipos de producto de los embarazos en las dos series de pacientes con Triple X y monosomía X.

Los casos incluidos para el análisis son los que nacieron vivos o muertos. Las variables analizadas son: peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento, y las edades maternas y paternas. Además, se comparan las frecuencias de los diferentes defectos congénitos entre ambas series.

TABLA 1.
TIPO DE PRODUCTO DEL EMBARAZO

	EL EMBARAZO TERMINÓ EN				
	NACIDA VIVA	NACIDA MUERTA	IVE	ABORTO ESPONTÁNEO	TOTAL
45,X	40	1	47	1	89
47,XXX	11	0	1	0	12

2. Métodos

Para los análisis estadísticos de las variables continuas, se ha utilizado el test de la t de Student, cuya hipótesis nula establece que no hay diferencias entre los valores medios de los grupos en estudio. Para la comparación entre las medias de todos los grupos, se realizó un análisis de varianza (ANOVA). Para estos análisis se han utilizado los paquetes estadísticos de EPI-INFO y SABER.

Para el análisis clínico se calcularon las frecuencias relativas (FR) de cada defecto congénito en cada grupo de cromosomopatías. Éstas consisten en dividir el porcentaje de una variable observada en la muestra que se estudia entre el porcentaje para la misma variable en la muestra de comparación. El cociente nos indica las veces que es mayor o menor la presencia de cada defecto en una de las muestras en estudio (Triple X y monosomía X) en relación con la frecuencia observada en la muestra de pacientes con otros defectos congénitos utilizada como control. Mediante el test de la Ji-cuadrado, o el de Fisher cuando algún valor esperado sea menor de 5, se establece si existen diferencias significativas entre los grupos comparados.

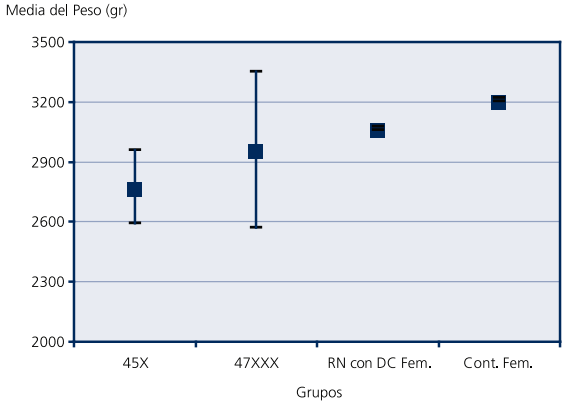
Resultados

1. Características epidemiológicas

En las Tablas 2 a 8 se analizan las diferentes variables en forma comparativa de los dos grupos de niñas con síndrome de Turner y de Triple X, entre ellos y con los otros dos grupos de niñas con defectos y controles. De este modo se puede observar que los pesos medios al nacimiento de los cuatro grupos de niñas (Tabla 2) difieren significativamente, siendo esa diferencia esencialmente en función del menor peso de las niñas con síndrome de Turner en comparación tanto con las niñas controles sanas ($p<0,001$) como con las que tienen defectos congénitos ($p<0,005$). En la Gráfica 1, que muestra las medias de los pesos de los cuatro grupos más/menos dos errores estándar, se aprecia claramente la menor media de peso muestral

Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893

GRÁFICA 1
MEDIAS DE LOS PESOS DE LOS CUATRO GRUPOS DEL ESTUDIO



GRÁFICA 2
MEDIAS DE LA EDAD GESTACIONAL DE LOS CUATRO GRUPOS DEL ESTUDIO

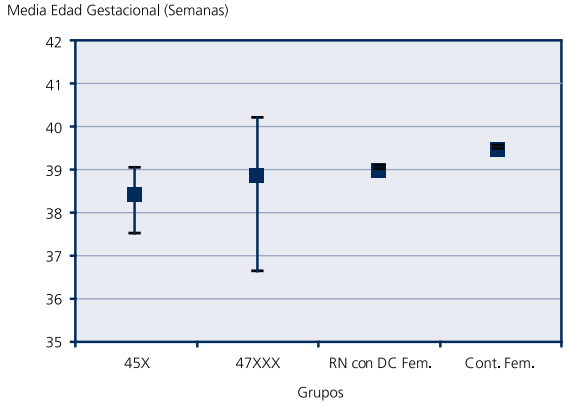


TABLA 2
ANÁLISIS DEL PESO AL NACIMIENTO

SERIES	*NÚMERO*	*MEDIA*	*DE*	t	p <
45,X	36	2.776,67	549,70	0,94, NS	
47,XXX	11	2.961,82	647,78	1,78 NS	5,61 0,001
NIÑAS CONTROLES	15.492	3.211,34	464,47		0,58 NS
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	15.922	3.067,66	602,45		2,90 0,005

ANOVA: F= 191,86; <<<0,01

TABLA 3
ANÁLISIS DE LA EDAD GESTACIONAL

SERIES	*NÚMERO*	*MEDIA*	*DE*	t	p
45,X	35	38,31	2,05	0,18; NS	
47,XXX	11	38,45	2,81	1,60 NS	3,41 0,001
NIÑAS CONTROLES	14.628	39,35	1,80		0,76 NS
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	14.860	38,97	2,27		1,72 NS

ANOVA: F= 86,81; <<<0,01

en las niñas con monosomía X en relación al resto de grupos; si bien la diferencia sólo alcanza niveles de significación estadística (los límites no se imbrican) con los dos grupos de controles.

Las siguientes Tablas (3 a 8) y Gráficas (2 a 7), tienen la misma estructura y analizan el resto de

GRÁFICA 3
MEDIAS DEL PESO PARA LAS MEDIAS DE LA EDAD GESTACIONAL

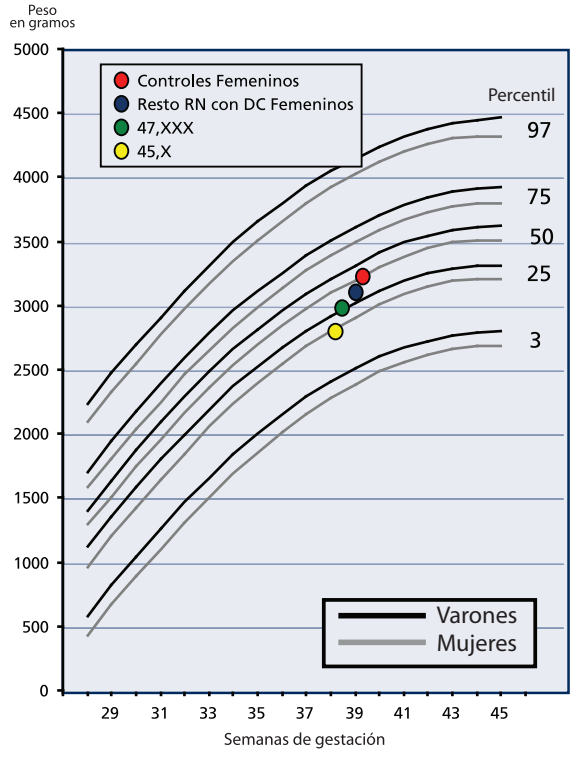


TABLA 4
ANÁLISIS DEL PERÍMETRO CEFÁLICO AL NACER

SERIES	*NÚMERO*	*MEDIA*	*DE*	t	p
45,X	20	32,35	2,33	1,05; NS	
47,XXX	10	33,30	2,33	1,33 NS	4,70 0,001
NIÑAS CONTROLES	7.707	33,93	1,50		0,32 NS
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	7.968	33,51	2,09		2,48 NS

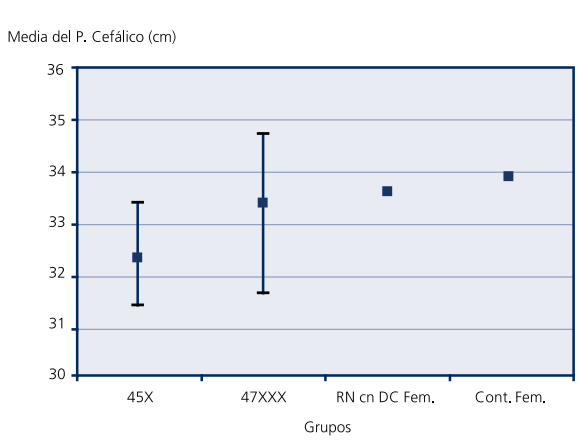
ANOVA: F= 73,07; <<<0,01

TABLA 5
ANÁLISIS DE LA TALLA AL NACER

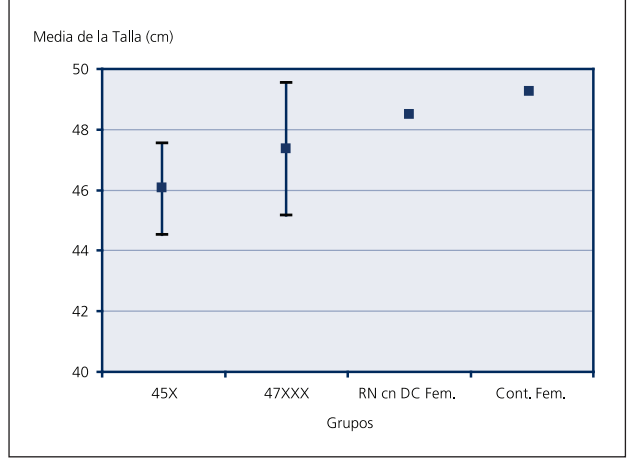
SERIES	*NÚMERO*	*MEDIA*	*DE*	t	p
45,X	21	46,05	3,76	0,95; NS	
47,XXX	10	47,40	3,50	2,62 NS	6,55 0,001
NIÑAS CONTROLES	7.735	49,25	2,23		1,02 NS
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	7.960	48,39	3,07		3,49 NS

ANOVA: F= 141,82; <<<0,01

GRÁFICA 4
MEDIAS DEL PERÍMETRO CEFÁLICO DE LOS CUATRO GRUPOS DEL ESTUDIO



GRÁFICA 5
MEDIAS DE LA TALLA AL NACIMIENTO DE LOS CUATRO GRUPOS DEL ESTUDIO



variables. Así en la Tabla 3 y Gráfica 2 se analiza la edad gestacional, mostrando que la única diferencia estadísticamente significativa (p<0,001) es la menor edad gestacional de las niñas con 45,X en relación con las niñas controles, pero no con el grupo de las niñas con defectos congénitos. En la Gráfica 3 se representan las medias de edad gestacional de los cuatro grupos, observándose que la media del peso de las niñas con 45,X se encuentra en el percentil 25, las que tienen Triple X están entre los percentiles 25 y 50, las del resto de niñas con defectos congénitos un poco por debajo del percentil 50, y la de los controles femeninos está en el percentil 50. Esto implica que la reducción del peso en las niñas con 45,X, no es atribuible al acortamiento de su edad gestacional.

En cuanto al perímetro cefálico (PC), nuevamente las diferencias (Tabla 4 y Gráfica 4), que son estadísticamente significativas, se establecen en función del menor PC de las niñas con sólo un cromosoma X en comparación con el de las controles sanas (p<0,001) y el resto de niñas con defectos congénitos (p<0,02). En relación con la talla al nacimiento (Tabla 5 y Gráfica 5), las diferencias son también en función a una menor talla en las niñas con monosomía X que la de los grupos de controles (p<<0,001) y de niñas con otros defectos congénitos (p=0,001). Además, la media de la talla de las niñas con Triple X también difiere de la media de talla de las niñas controles (p<0,01), al ser 2,85 cm., más corta. Los resultados del PC y talla en las niñas con 45,X, junto con el menor peso independiente de la edad gestacional, sugiere que sea una de las manifestaciones neonatales de un síndrome que incluye menor crecimiento y baja talla postnatal.

En relación con las medias de las edades de los padres en estos grupos de niñas, en la Tabla 6 y Gráfica 6, se puede apreciar que las edades de las madres de

Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893

TABLA 6
ANÁLISIS DE LAS EDADES MATERNAS AL NACER

SERIES	*NÚMERO*	*MEDIA*	*DE*	t	p
45,X	40	28,58	5,89	2,88; 0,005	
47,XXX	11	34,73	7,56	3,87	0,001
NIÑAS CONTROLES	15.495	28,48	5,35	0,12	NS
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	15.952	29,02	5,75	3,29	0,001
				0,48	NS

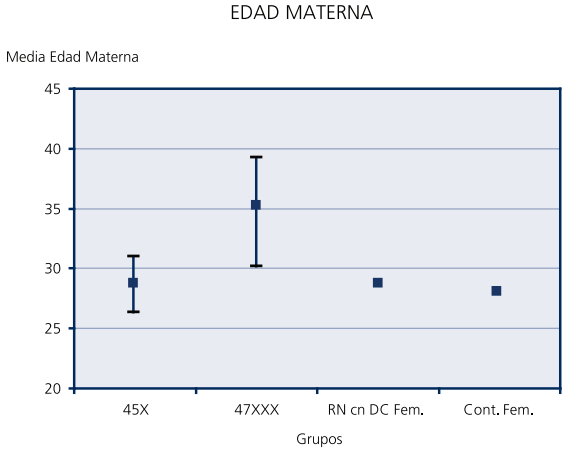
ANOVA: F= 28,99 <<<0,01

TABLA 7
ANÁLISIS DE LAS EDADES PATERNAS AL NACER

SERIES	*NÚMERO*	*MEDIA*	*DE*	t	p
45,X	39	30,56	5,15	4,67; 0,001	
47,XXX	11	39,45	6,95	4,72	0,001
NIÑAS CONTROLES	15.208	31,28	5,74	0,78	NS
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	15.554	31,82	6,21	4,07	0,001
				1,27	NS

ANOVA: F= 27,64 <<<0,01

GRÁFICA 6
MEDIAS DE LA EDAD MATERNA DE LOS CUATRO GRUPOS DEL ESTUDIO



GRÁFICA 7
MEDIAS DE LA EDAD PATERNA DE LOS CUATRO GRUPOS DEL ESTUDIO

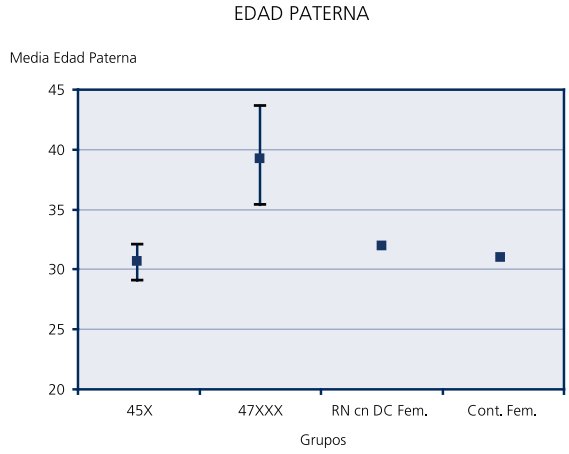
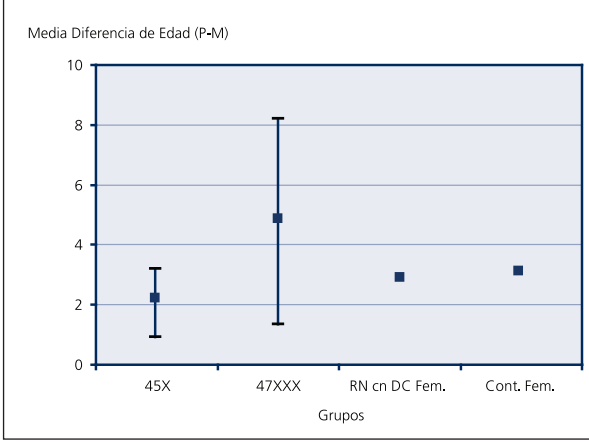


TABLA 8
ANÁLISIS DE LAS MEDIAS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS EDADES DE LOS PADRES

SERIES	*NÚMERO*	*MEDIA*	*DE*
45,X	39	2,08	3,47
47,XXX	11	4,73	5,5
NIÑAS CONTROLES	15.198	2,76	3,67
RESTO DE MALFORMADOS FEMENINOS	15.538	2,77	3,98

ANOVA: F= 1,40; NS

GRÁFICA 8
MEDIAS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS EDADES DE LOS PADRES EN LOS CUATRO GRUPOS DEL ESTUDIO.



las niñas con Triple X son significativamente mayores que las de los otros tres grupos. Las diferencias son: 6,15 años más que las madres de las niñas con monosomía X; 6,25 años más que las de los controles femeninos, y de 5,71 más que las de las niñas con otras malformaciones, aunque hay que tener en cuenta que en éstas están incluidas las madres de niñas con

TABLA 9
ANÁLISIS DE LAS FRECUENCIAS DE LOS DISTINTOS DEFECTOS EN CASOS CON CARIOTIPO 47,XXX EN RELACIÓN CON LAS FRECUENCIAS DEL GRUPO DEL RESTO DE NIÑAS CON DEFECTOS. ORDENADOS POR ORDEN DEL VALOR DE LA FR

	CASOS DE 47,XXX N=12		*RESTO DE NIÑAS CON DEFECTOS CONGÉNTOS N=16.070*		*FRECUENCIA RELATIVA (FR)*	
TIPOS DE DEFECTOS CONGÉNITOS PRESENTES	***NÚMERO***	***%***	***NÚMERO***	***%***	***FR***	***P<***
PARÁLISIS DEL PAR CRANEAL III	1	8,3	0	---	----	0,0007
GENU RECURVATUM	1	8,3	44	0,27	30,74	0,03
PROTRUSIÓN OCULAR	1	8,3	66	0,41	20,24	0,05
MICROFTALMIA	2	16,7	164	1,02	16,37	0,007
MICRORETROGNATIA	1	8,3	226	1,41	5,89	NS
HIPERTELORISMO	1	8,3	239	1,49	5,57	NS
PIE ZAMBO	1	8,3	267	1,66	5,00	NS
APÉNDICE PREAURICULAR	4	33,3	1.101	6,85	4,86	0,007
COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR	2	16,7	758	4,72	3,54	NS
CLINODACTILIA	2	16,7	933	5,81	2,87	NS
CARA TOSCA	1	8,3	595	3,70	2,24	NS
OREJA DISPLÁSICA	1	8,3	1.106	6,88	1,21	NS
PLIEGUE PALMAR ÚNICO	1	8,3	913	5,68	1,46	NS

síndrome de Down. En la Tabla 7 y Gráfica 7 se analizan las edades de los padres que, como era de esperar por su correlación con la edad materna, muestran resultados similares. Por tanto, para determinar si la relación es con la edad materna o paterna, analizamos las medias de las diferencias entre las edades del padre y la madre. En la Tabla 8 y Gráfica 8, se puede observar que el promedio de diferencia de edad entre los padres es mayor en los que tuvieron hijas con Triple X. Estas diferencias, suelen ser no significativas, pero el hecho de que sea mayor de la unidad en relación con la media de los controles, apoya que la relación es con la mayor edad materna, mientras que si es inferior a la media de los controles, apoya que sea un efecto de la edad paterna[3].

2. Aspectos clínicos

La sistemática del ECEMC supone describir todos los defectos congénitos de cada recién nacido, sean graves o leves, únicos o múltiples que se detectan durante los tres primeros días de vida y sin límite alguno de número. Además, cada uno de los tipos de defectos descritos va a ser codificado e informatizado, lo que permite analizar la frecuencia individualizada para cada tipo de anomalía congénita.

En las Tablas 9 y 10, se muestran en orden de frecuencia los distintos tipos de defectos congénitos identificados en las niñas con monosomía X y con Triple X, respectivamente (por tanto, la suma de los números de niñas en cada uno de los grupos es mayor que el número total de niñas). En estas tablas se incluye también la frecuencia de esos mismos defectos en el grupo de niñas con defectos congénitos. De este modo, para cada defecto congénito, el cociente de ambos porcentajes nos indica cuantas veces es mayor, o menor, el porcentaje observado en las niñas con Triple X (Tabla 9) que el observado en el resto de niñas con defectos. Lo mismo se muestra en la Tabla 10, para las niñas con monosomía X, aunque en esta Tabla 10, se añade otro grupo de comparación constituido por las 47 IVEs realizadas por tener cariotipo con 45,X.

Como se muestra en la Tabla 9, en nuestra serie de niñas con tres cromosomas X se observa que algunos defectos congénitos son significativamente más frecuentes en este grupo que en el constituido por niñas con defectos congénitos. Estos defectos son: el apéndice preauricular, que es 4,86 veces más frecuente; la microftalmia que es 16,37 veces más frecuente; la parálisis del par craneal III que no se identificó entre las 16.070 niñas con otros defectos; la protrusión ocular 20,24 veces más frecuente en las niñas con tres cromosomas X y, por último, el genu recurvatum cuya frecuencia es 30,74 veces superior en estas niñas. No obstante, en esta tabla también se incluyen otros defectos cuya frecuencia no difiere significativamente de la observada en el grupo de niñas con otros defectos congénitos. Entre éstos podemos destacar los cardiacos (CIV) y algunos rasgos dismórficos. Esto sugiere que esos defectos no parecen

TABLA 10

ANÁLISIS DE LAS FRECUENCIAS DE LOS DISTINTOS DEFECTOS EN CASOS CON CARIOTIPO 45,X EN RELACIÓN CON LAS FRECUENCIAS DEL GRUPO DEL RESTO DE NIÑAS CON DEFECTOS. ORDENADOS POR ORDEN DEL VALOR DE LA FR

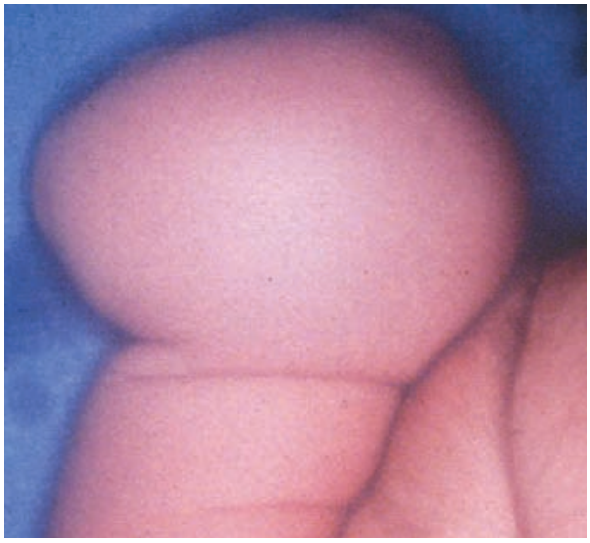
	CASOS CON 45,X N=89		*RESTO DE NIÑAS CON DEFECTOS CONGÉNTOS N=16.070*		*FRECUENCIA RELATIVA (FR)*		*ABORTOS (IVES) N=47 COMPARADOS CON RECIÉN NACIDAS 45,X*		
TIPOS DE DEFECTOS CONGÉNITOS PRESENTES	**NÚMERO**	**%**	**NÚMERO**	**%**	**FR**	**P<**	**Nº**	**%**	**P<**
LINFEDEMA	33	37,1	44	0,27	137,41	0,0000000			
HIDROPS FETALIS	17	19,1	40	0,25	76,40	0,000000	19	47	0,007
PTERIGIUM COLLI	12	13,5	40	0,25	54,00	0,0000000	1	2,13	0,03
HIDROTORAX	1	1,1	4	0,02	55,00	0,02			
HIGROMA/LINFANGIOMA	26	29,2	20	0,27	43,33	0,0000000	25	53,19	0,006
ASCITIS CONGÉNITA	3	3,4	13	0,08	42,50	0,00009	3	6,38	NS
AUSENCIA DE 3 Ó 4 DEDOS (PIES)	1	1,1	6	0,04	27,50	0,04			
PECTUM CARINATUM	2	2,3	16	0,10	23,00	0,04			
BRAQUIDACTILIA	2	2,3	29	0,18	12,78	0,01			
AUSENCIA DE 1 Ó 2 DEDOS (PIE)	2	2,3	30	0,19	12,11	0,01			
HIPOPLASIA DE UÑAS	7	7,9	113	0,70	11,29	0,000004			
AUSENCIA O HIPOPLASIA DE ALGUN METATARSIANO	2	2,3	33	0,21	10,95	0,02			
DESVIACIÓN CUBITAL DE MANO	3	3,4	71	0,44	7,73	0,008			
ACORTAMIENTO/HIPOPL. DE FALANGES (PIES)	2	2,3	52	0,32	7,19	0,04			
DISPLASIA RENAL	2	2,3	66	0,41	5,61	0,05	2	4,26	NS
PALADAR OJIVAL	4	4,5	172	1,07	4,21	0,02			
DIFERENTES TIPOS DE DEFECTOS SNC	4	4,5	211	1,31	3,44	0,03	3	6,38	NS
OTRAS ANOMALÍAS RENALES	3	3,4	174	1,80	3,15	NS	3	6,38	NS
DESPLAZAMIENTO DEL ESFÍNTER ANAL	2	2,3	118	0,73	3,15	NS			
DISMORFIAS FACIALES	23	25,8	2.215	13,78	1,87	0,001			
PIEL SOBRANTE EN CUELLO	10	11,2	1.073	6,68	1,68	NS	1	2,13	NS
CARDIOPATÍAS VARIOS TIPOS	5	5,6	996	6,20	0,90	NS			
DEFORMIDAD DE MADELUNG	1	1,1	0	----	----	0,006			
AGENESIA RENAL UNILATERAL	1	1,1	84	0,52	2,11	NS	1	2,13	0,01

relacionados con la presencia del cromosoma extra, sino que posiblemente corresponden al riesgo poblacional. Por tanto, su detección prenatal no permite sospechar que el feto pueda tener una Triple X, un resultado que sugiere cuáles son los defectos que hay que tratar de detectar en situaciones en que se sospeche, o se sepa, que el feto puede tener una Triple X.

En la Tabla 10, se muestran los diferentes tipos de defectos observados en las niñas con síndrome de Turner, y su comparación con los dos grupos antes mencionados del resto de niñas con defectos congénitos, y el de las IVEs con monosomía X. Lo primero que se objetiva en la Tabla 10 es que este grupo de niñas muestran muchas más alteraciones al nacimiento de las que se observan en las que tienen un cromosoma X extra. De hecho, en la tabla no se han incluido algunos tipos de defectos que eran muy dependientes del tipo de exploración que se hiciera en cada recién nacida o IVE, ya que alguno de esos procedimientos no se realizan de forma sistemática. Sin embargo, como cabría esperar, resulta muy clara la asociación con los defectos más clásicos del síndrome, pero también su relación con otros defectos menos documentados en este síndrome. Así, es llamativa la mayor frecuencia con la que se presentan otros defectos como las ausencias de 1 ó 2 dedos en las manos (12,11 veces más frecuentes), de tres o cuatro dedos en los pies (27,5 veces más frecuentes), de falanges de manos, displasia renal, pectum carinatum, y deformidad de Madelung. Además, se objetiva que algunos de los defectos como el higroma/linfangioma, el hidrops fetalis, el pterigium colli, y la agenesia renal unilateral, muestran diferencias significativamente mayores en las IVEs. Esto puede interpretarse como debido a que la detección de alguno de estos defectos induce la sospecha de una monosomía X y la comprobación mediante una amniocentesis. Además, es muy posible que algunos de los fetos con esta alteración cromosómica, hubieran terminado en un aborto espontáneo/muerte fetal, si no se hubiera interrumpido la gestación.

FIGURA 1. Características que permiten sospechar que una niña recién nacida puede tener una monosomía X (45,X).

A) Edema del dorso de una mano que impide ver los dedos.



B) Edema del dorso de un pie

Discusión

La identificación de estos dos tipos de alteraciones cromosómicas al nacimiento no es fácil en todos los casos. Sobre todo para las niñas con Triple X, ya que en las que tienen síndrome de Turner es posible sospechar la existencia de una monosomía X (45,X) cuando sus características clínicas más clásicas son patentes. Entre ellas, se pueden considerar como más frecuente la existencia de edemas en las manos y/o pies (Figura 1) aunque de diferente intensidad, habiéndose estimado que entre 1/5 y 1/3 de las niñas con 45,X se detectan al nacimiento por estos edemas. También se identifican por la presencia de *pterigiun colli* o piel sobrante en la nuca. Sin embargo, esto no siempre ocurre y, además, el grado de esas manifestaciones es muy variable. Por el contrario, el cuadro clínico de la trisomía X, no presenta rasgo específico alguno que pueda hacer sospechar la alteración cromosómica al nacer.

Sin embargo, a pesar de esas dificultades se ha constatado que, excluyendo la trisomía 21, son las alteraciones cromosómicas más frecuentes en mujeres. Su frecuencia se ha estimado en 1 por cada 1.000 niñas recién nacidas para la Triple X[1], y en 1 por cada 2.500-3.000 nacimientos de niñas, para el síndrome de Turner. No obstante, la monosomía X parece ser mucho más frecuente en abortos espontáneos que la Triple X.

1. Triple X: Aspectos clínicos y epidemiológicos

En general, las mujeres con Triple X no muestran manifestaciones clínicas al nacimiento que permitan su detección, por lo que se ha estimado que sólo el 10% de los casos son diagnosticados clínicamente[4]. La mayoría de los estudios sobre la presencia de defectos congénitos y otros problemas, se limitan a hallazgos ocasionales, sean en casos o en grupos de niñas con Triple X, y a lo largo de toda su vida. En esos artículos se han descrito: fallo ovárico prematuro[5,6], ausencia congénita de dientes y presencia de un solo incisivo central[7], estrabismo[8], obstrucción congénita de yeyuno[9], hiperplasia adrenal congénita[10], atresia duodenal[11,12], labio leporino y paladar fisurado[13], pies zambos[14], lipodistrofia parcial sin mutaciones[15], defectos cardiacos[16,12] y encefalocele occipital[12]. En una reciente revisión de la literatura[17], se indica que los defectos congénitos más frecuentemente observados en niñas con Triple X, son las malformaciones urogenitales, seguidas por el fallo ovárico prematuro.

Sin embargo, no se han publicado casos en los que se analice si los diferentes tipos de anomalías congénitas se encuentran dentro del cuadro clínico producido por la presencia de tres cromosomas X. Por tanto, este artículo es el primero en el que se estudia esa relación. Como se expuso en el apartado de Resultados, en el grupo de niñas recién nacidas

que tenían Triple X, se detectaron algunos defectos que eran significativamente más frecuentes que en el resto de niñas con otros defectos congénitos (*genu recurvatum* 30,74 veces mayor; microftalmia 16,37 veces; protrusión ocular 20,24 veces; apéndice preauricular 4,86 veces). Por último, en una niña con Triple X se observó parálisis del III par craneal, que no se observó entre el resto de las 16.070 niñas con defectos congénitos.

En relación con las variables analizadas, tampoco hemos encontrado estudios epidemiológicos en niñas recién nacidas, ya que los que analizan series de casos presentan un importante sesgo de selección. En un trabajo de revisión de este mismo año[17], se comenta que las niñas con Triple X presentan un peso medio al nacer de 2.979 gr., que era 400-500 gr. inferior que el de la población control; sin embargo este dato se obtiene de un trabajo muy antiguo[16]. En nuestros datos, que también constituyen el primer estudio epidemiológico de una serie consecutiva de niñas diagnosticadas durante el periodo neonatal, el peso medio al nacer (2.961,82 gr.) no difiere significativamente del peso del grupo control (del que difiere en 249,52gr. menos) y del grupo de niñas con otros defectos congénitos (del que difiere en 105,84 gr. menos). Igualmente observamos que las niñas con Triple X no muestran diferencias con los dos grupos de comparación en cuanto a la edad gestacional y perímetro cefálico al nacer, pero tienen una talla al nacimiento que es 1,85 cm menor ($p<0,01$) que la de niñas controles, aunque no se diferencia de la talla de las niñas con otros defectos congénitos. Sin embargo, las edades maternas y paternas, son significativamente mayores que las de los dos grupos de comparación (6,25 años más que las madres de las niñas controles, y 5,71 años más que en las de niñas con otros defectos). Aunque en muchos estudios existe unanimidad en que las edades maternas de las niñas con Triple X, son superiores a las de la población, parecen basarse en el análisis de los casos publicados y no de series consecutivas. No hemos encontrado referencia alguna en relación con las edades de sus padres. Por tanto, y al constatar que los padres también tienen medias de edad superiores a los de los dos grupos de comparación (8,17 y 7,63 años más, respectivamente), analizamos si la media de las diferencias entre las edades paternas y maternas, eran superiores o inferiores a las del grupo de padres de controles para determinar si el efecto es de origen materno o paterno. El resultado mostró que esa diferencia era de 4,73 frente a la media de los padres de controles y las de los padres de niñas con otros defectos que eran de 2,76 y 2,77 años, respectivamente. Por tanto, se documenta epidemiológicamente que el cromosoma extra generalmente es de origen materno.

Por otra parte, el desarrollo postnatal de las niñas con trisomía X, es muy variable en cuanto a su cociente intelectual, problemas del lenguaje, de comportamiento, y en la aparición de problemas psicóticos con síntomas paranoides[17].

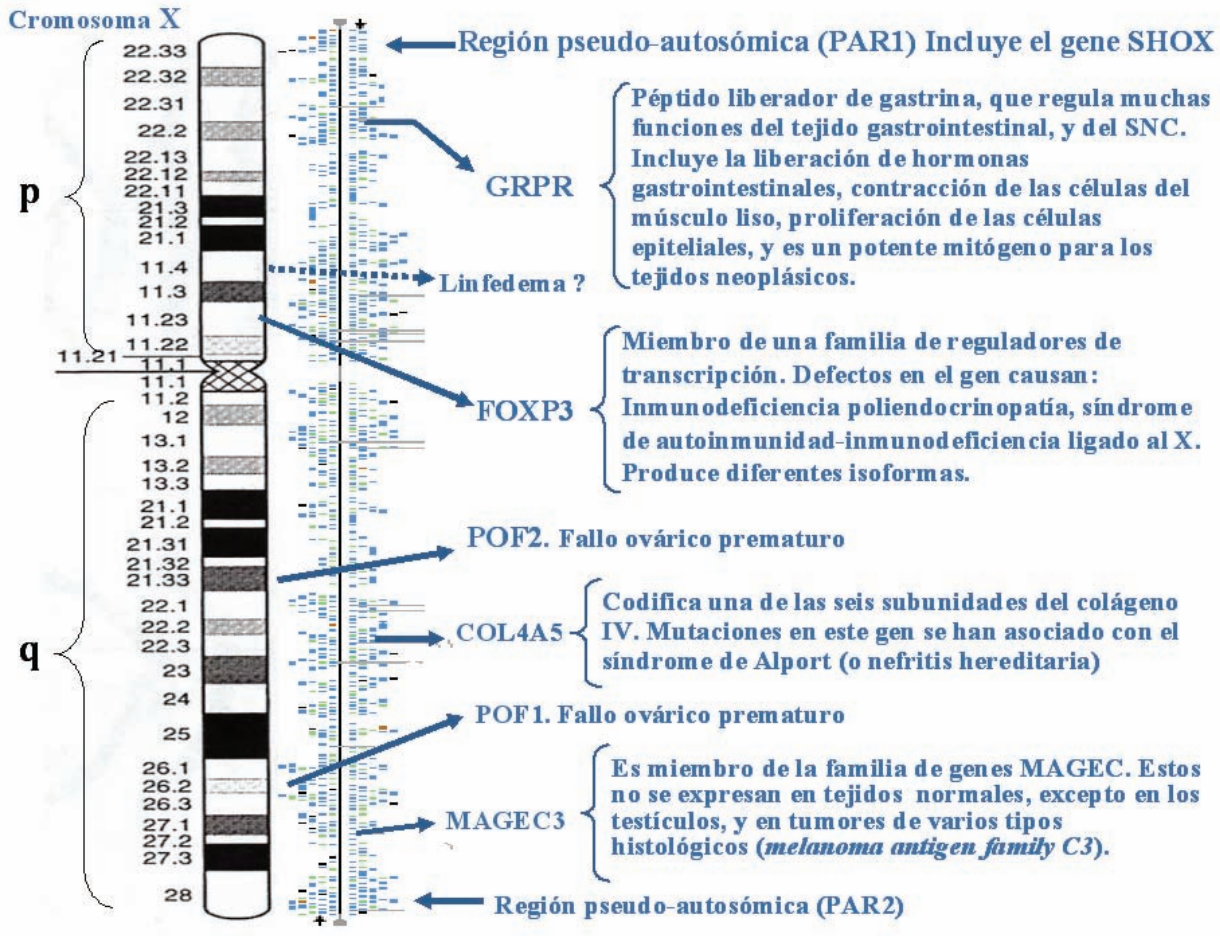
La importancia del diagnóstico precoz, como en tantas otras alteraciones congénitas, es esencial para su desarrollo psicomotor, intelectual y social.

2. Síndrome de Turner: Aspectos clínicos y epidemiológicos

En las niñas con síndrome de Turner se ha estimado un riesgo relativo de 7,7 para cualquier tipo de anomalías congénitas[18] y, en general, presentan más anomalías congénitas que las niñas que tienen tres cromosomas X. Entre las alteraciones más frecuentes se encuentran los edemas/higromas, que se han observado en alrededor del 65% de las niñas con 45,X. Le siguen en orden de frecuencia los defectos cardiacos (61%)[19], malformaciones renales (46%) y retraso mental (8%)[2]. Más recientemente se ha detectado un incremento del riesgo para anomalías de las grandes arterias, dilatación aórtica y elongación de las ramas arteriales; concretamente se ha medido un riesgo relativo de 6,7 para dilatación de la aorta ascendente[18]. Otros defectos relacionados con el síndrome de Turner son atresia de ano, riñones displásicos e interrupción del arco aórtico[20], malformaciones renales y urinarias[21] y enfermedades autoinmunes[22,23].

En nuestros datos, se ha observado una fuerte asociación entre la presencia de monosomía X y todos los rasgos característicos de este síndrome. Sin embargo, algunos resultados como la ausencia de dedos completos y/o de falanges, tanto en manos como en pies, no se han descrito previamente. Sin embargo, la frecuencia relativa de estas malformaciones es bastante elevada, y oscila entre 7,19 para acortamiento/hipoplasia de falanges en los pies y 27,5 para ausencia de 3 ó 4 dedos de pies (Tabla 10). En esta misma tabla, se compara la frecuencia de distintas alteraciones descritas en productos de IVEs por presentar síndrome de Turner. Sin embargo, debido a una ausencia generalizada de protocolo anatomo-patológico de las IVEs por defectos congénitos, cabe suponer que las alteraciones de esta serie no están completamente reflejadas.

FIGURA 2.
Cromosoma X con bandas, y localización de las dos regiones pseudoautosómicas (PAR1 y PAR2). El gen POF2 se relaciona con el fallo ovárico prematuro, y en el gen POF1 se localiza el SHOX, se sospecha su relación con las habilidades espacio-visuales. También se incluyen otros cuya función podría explicar algunos hallazgos que se han producido a lo largo de la vida en mujeres con síndrome de Turner y Triple X



3. Algunos aspectos moleculares

Se han propuesto algunas regiones del cromosoma X como candidatas para algunos de los rasgos observados en estas alteraciones de los cromosomas X (Figura 2). En el año 2002, Adamson y cols.[24], propusieron un gen llamado SHOX (*Short-stature homeobox-containing gene*) localizado en la región pseudo-autosómica Xp (e Yp), como candidato para la baja estatura del síndrome de Turner, cuya base molecular sería la haploinsuficiencia de este gen. Sin embargo, al encontrar una paciente con estatura normal y disgenesia gonadal debida a una duplicación-deleción del cromosoma X, que era trisómica para el gen SHOX, concluyeron que la relación entre el gen SHOX y la estatura humana debe ser más compleja. En un trabajo de este mismo año[25] se describen dos pacientes con la misma alteración estructural en un cromosoma X, que tenían estatura normal y alteraciones del comportamiento en una de ellas, y disgenesia gonadal en la otra. En uno de sus cromosomas X presentaban una duplicación de la región Xp y translocación de la zona duplicada a la región Xq que estaba delecionada. Por tanto, tenían una triplicación de la región pseudo-autosómica 1 (PAR1) donde se localiza el gen SHOX.

Los autores postulan que en algunos casos de trisomía del gen SHOX, el efecto de sobredosis por sí mismo, podría afectar a la estatura; lo que también explicaría por qué las niñas con Triple X tengan estatura normal-alta. La relación del gen SHOX y la estatura, está adquiriendo más consistencia en los nuevos estudios; así, recientemente se ha identificado[26] que un paciente varón con estatura baja idiopática, tenía tres copias del gen SHOX debido a una duplicación intersticial de este gen y su *enhancer* (potenciador) causado por una gran duplicación de la región PAR1. Los autores proponen que ese re-arreglo cromosómico interrumpe la relación entre el potenciador y el promotor, impidiendo la activación del gen.

Cada vez son más los estudios con las nuevas técnicas moleculares que tratan de correlacionar los distintos tipos de anomalías congénitas con los potenciales genes del cromosoma X, en estos dos tipos de cromosomopatías. De hecho, la función de algunos de los genes del cromosoma X, y la relación que tienen con las zonas de *imprinting*, podrían relacionarse con la gran variabilidad en las manifestaciones clínicas que se observan en las pacientes con estas alteraciones de los cromosomas sexuales. Es más, cabe la posibilidad de que la gravedad de las malformaciones que se produzcan sea en parte responsable de que la inmensa mayoría de los embarazos con 45,X terminen en abortos espontáneos; una posibilidad que es apoyada por el hecho de que algunas malformaciones asociadas a este síndrome se observan más frecuentemente en abortos. Además, el síndrome de Turner, se ha asociado a alteraciones de aparición tardía como enfermedades autoinmunes[27] entre ellas, las relacionadas con el tiroides[28,29,30,31], enfermedad inflamatoria intestinal[32], enfermedad de Crohn[33,34], enfermedad de Graves[35] , artritis reumatoide juvenil[36], y diabetes[37], entre otras. Además, se han descrito numerosos casos de disección espontánea de la aorta, así como un serio riesgo de muerte debido a sus problemas cardiacos y de diabetes[2].

Por último, no se debe olvidar que en el desarrollo de las pacientes tanto con monosomía X como con Triple X, además de los problemas funcionales debidos a las anomalías congénitas que presenten, pueden tener problemas de aprendizaje, problemas psiquiátricos y neurocognitivos. Por tanto, el diagnóstico precoz permite realizar un control y seguimiento médico adecuado y anticipatorio, para paliar en lo posible tales problemas y lograr el máximo desarrollo de estas pacientes, en todos los ámbitos. Aunque tradicionalmente el síndrome de Turner se identificaba en la pubertad e, incluso, en centros de infertilidad, en el presente está claro que estos dos síndromes son pediátricos y no deben ser identificados tardíamente.

Referencias

1. Jacobs PA. The incidence and etiology of sex chromosome abnormalities in man. Birth Defects Orig Artic Ser 1979; 15: 3-14.
2. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. N Engl J Med 2004; 351:1227-1238.
3. Vogel F, Rathenburg R. Spontaneous mutation in man. In harris H, Hirschhorn K (eds): Advances in Human Genetics 1975. New York: Plenum Press; 223-318.
4. Nielsen J, Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: Results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Hum Genet 1990; 87: 81-83.
5. Villanueva AL, Rebar RW. Triple-X syndrome and premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1983; 62(3 Suppl):70-73.
6. Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the Triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure. Fertility and Sterility 2003; 80 (4): 1052-1054.
7. Miura M, Kato N, Kojima H, Oguchi H. Triple-X syndrome accompanied by a single maxillary central incisor: case report. Pediatric Dentistry 1993; 15(3): 214-217.
8. Francois J, Berger JFR, Saraux H. Anomalies des chromosomes sexuels ; Trisomie X ; Les Aberrations Chromosomiques En Ophtalmologie. 1972: 389–394.
9. Trautner MC, Aladangady N, Maalouf E. Jejunal atresia in an infant with Triple X syndrome 2004; The J Maternal-Fetal &. Neonatal Medicine 16(3):198-200.
10. Kurtoğlu S, Atabek ME, Akcakuş M, Ozkul Y, Saatci C. Triple X syndrome accompanied by congenital adrenal hyperplasia: case report. Turk J Pediatr 2004; 46: 377-79.
11. Rolle U, Linse B, Glasow S, Sandig KR, et al. Duodenal atresia in an infant Triple X syndrome: a new associated malformation I 47, XXX. Birth Defects Res a Clin Mol Teratol 2007;79(8):612-3.
12. Bağci S, Müller A, Franz A, Heydweiller A, Berg C, Nöthen MM, Bartmann P, Reutter H. Intestinal Atresia, Encephalocele, and Cardiac Malformations in Infants with 47,XXX: Expansion of the Phenotypic Spectrum and a Review of the Literature. Fetal Diag Ther 2010; 27(2): 113-117.
13. Jagadeesh S, Jabeen G, Bhat L, Vasikarla M, Suresh A, Seshadri S, Lata S. Triple X syndrome with rare phenotypic presentation. Indian J Pediatr. Epub 2008;75(6):629-31.
14. Guichet, S. Briault, C. Moraine and C. Turleau, Trisomy X: ACLF retrospective study, Ann Genet 1996; 39: 117–122.
15. Lanktree MB, Fantus IG, Hegele RA. Triple X syndrome in a patient with partial lipodystrophy discovered using a high-density oligonucleotide microarray: a case report. J Med Case Reports 2009; 12(3): 8867.
16. Robinson A. Introduction. Birth Defects Orig Artic Ser 1979; 15: 1-2.

17. Otter M, Schrander-Stumpel CT, Curfs LM. Triple X syndrome: a review of the literature. Eur J Hum Genet. 2010;18(3):265-71.

18. Mortensen KH, Hjerrild BE, Andersen NH, Sørensen KE, Hørlyck A, Pedersen EM, Lundorf E, Christiansen JS, Gravholt CH. Abnormalities of the major intrathoracic arteries in Turner syndrome as revealed by magnetic resonance imaging. Cardiol Young 2010; 20(2):191-200.

19. Lichiardopol C, Mota M. Cardiovascular risk factors in Turner syndrome. Rom J Intern Med. 2004;42(2):371-379.

20. Mutlu M, Dilber E, Aslan Y, Okten A, Oztürk O. A Turner syndrome case associated with anal atresia, interrupted aortic arch and multicystic dysplastic kidney. Turk J Pediatr 2010; 52(2): 215-7.

21. Di Pinto D, Balestracci A, Dujovne N, De Palma I, Adragna M, Delgado N. Patología nefrourológica en niñas con síndrome de Turner. Arch Argent Pediatr 2010; 108(4): 353-357.

22. Bianco, B., Verreschi, I. T. N., Oliveira, K. C., Guedes, A. D., Galera, B. B., Galera, M. F., Barbosa, C. P. and Lipay, M. V. N. PTPN22 Polymorphism is Related to Autoimmune Disease Risk in Patients with Turner Syndrome. Scandinavian Journal of Immunology 2010; 72: 256–259.

23. Su MA, Stenerson M, Liu W, Putnam A, Conte F, Bluestone JA, Anderson MS. The role of X-linked FOXP3 in the autoimmune susceptibility of Turner Syndrome patients. Clin Immunol. 2009 131(1):139-44.

24. Adamson, K. A., Cross, I., Batch, J. A., Rappold, G. A., Glass, I. A. and Ball, S. G. Trisomy of the short stature homeobox-containing gene (SHOX), resulting from a duplication-deletion of the X chromosome. Clinical Endocrinology 2002, 56: 671–675.

25. Del Rey G, Jasper H, Bengolea SV, Boywitt A, De Bellis R, Heinrich JJ. Trisomy of the Short Stature Homeobox-Containing Gene (SHOX) due to Duplication/Deletion of the X Chomosome: Clinical Implications on the Stature. Horm Res Paediatr. 2010 Aug 5. [Epub ahead of print]

26. Iughetti L, Capone L, Elsedfy H, Bertorelli R, Predieri B, Bruzzi P, Forabosco A, El Kholy M. Unexpected phenotype in a boy with trisomy of the SHOX gene. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010;23(1-2):159-69.

27. Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N, Frisch M. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. Arthritis Rheum. 2010;62(3):658-66.

28. Fukuda I, Hizuka N, Kurimoto M, Morita J, Tanaka S, Yamakado Y, Takano K. Autoimmune thyroid diseases in 65 Japanese women with Turner syndrome. Endocr J. 2009;56(8):983-6.

29. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(4):2131-5.

30. Lichiardopol C, Moţa M. Hypothyroidism in Turner syndrome. Rom J Intern Med. 2007;45(2):177-82.

31. Medeiros CC, de Lemos-Marini SH, Filho MB, Camargo EE, Santos AO, Magna LA, Guerra-Júnior G, Baptista MT, Maciel-Guerra AT. Turner's syndrome and subclinical autoimmune thyroid disease: a two-year follow-up study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2009;22(2):109-18.

32. Scammell AM. Juvenile onset inflammatory bowel disease. Is more common in people with Turner's syndrome. BMJ. 1994; 3;309(6954):606.

33. Kohler JA, Grant DB. Crohn's disease in Turner's syndrome. Br Med J (Clin Res Ed). 1981;21;282(6268):950.

34. Durusu M, Gürlek A, Simşek H, Balaban Y, Tatar G. Coincidence or causality: celiac and Crohn diseases in a case of Turner syndrome. Am J Med Sci. 2005;329(4):214-6.

35. Wasniewska M, Corrias A, Messina MF, Crisafulli G, Salzano G, Valenzise M, Mussa A, De Luca F. Graves' disease prevalence in a young population with Turner syndrome. J Endocrinol Invest. 2010;33(1):69-70.

36. Wihlborg CE, Babyn PS, Schneider R. The association between Turner's syndrome and juvenile rheumatoid arthritis. Pediatr Radiol. 1999 Sep;29(9):676-81.

37. Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N. Type 1 diabetes mellitus in a 3 1/2 year-old girl with Turner's syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15(8):1203-6.

III.
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

INFORME DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA: DATOS REGISTRADOS POR EL ECEMC EN EL PERÍODO 1980-2009

E. Bermejo[1,2,3], 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 VIII de este Boletín.*
[5] *Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.*

Summary

Title.- Epidemiological surveillance report of congenital anomalies in Spain: Data registered by ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) in the period 1980-2009.

This report is delivered annually by ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations), a research programme on congenital anomalies, based on data from its ongoing, hospital-based, case-control registry of newborn infants in Spain. It has surveyed more than 2.7 million births, and studied and gathered data on more than 40,800 consecutive infants with congenital anomalies and a similar number of healthy controls. Present coverage of the registry surpasses 20.4% 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 0.98% in 2009, mainly as a consequence of the impact of elective termination of pregnancy (eTOP) after the diagnosis of foetal anomalies in a proportion of affected pregnancies. eTOP is legal in Spain since 1985. The global decrease reaches statistically significant levels in many of the participating hospitals and most Spanish Autonomic Regions (see Fig. 1). *Extremadura* is the only Autonomic Region in which an increase was detected, probably due to methodological issues in the base period and the referral of complicated pregnancies due to congenital defects to other regions, both causing a low frequency; since then, the obstetrical and neonatological assistance have considerably improved, leading to a higher detection of cases born at this region.

A group of 33 defects were selected due to their relatively high base frequency and/or the morbidity/mortality associated to them, and the evolution of their frequency along the time was studied. Most of them decreased, and the only increases were observed for *heart/great vessels defects* and *unilateral renal agenesis*, possibly due to improving resources for their detection, whether pre or postnatal.

Temporal-spatial analyses of the frequency were performed for a group of 18 defects and many statistically significant decreases were observed in most Spanish Autonomic Regions. There were also some increases: for *anotia/microtia*, *diaphragmatic hernia* and *gastroschisis* in the *Balearic Islands*. Regarding anotia/microtia, the increase was attributable to the birth of 3 cases in year 2009, without any apparent common denominator among the cases registered, apart from the area of birth, from which a causal relationship could be inferred; nevertheless, the frequency in 2009 does not differ from the global for all the other regions in the same year. The increases for diaphragmatic hernia and gastroschisis were due to the birth of one case presenting with both defects in a multiple congenital anomaly pattern.

Some geographical heterogeneity could be detected in 2009 for *Down's syndrome* and *hypospadias*. For Down's syndrome, the heterogeneity was attributable to the relatively high frequency registered in the *Región de Murcia*; however,

FIGURE 1.
Map of Spain and its Autonomous Regions

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

most of the cases were born to mothers aged 35 years or older. Regarding hypospadias, the heterogeneity was due to the relatively high frequency observed in *Castilla y León* and *Principado de Asturias*; in both autonomic regions the cases presented the defect isolated, and apparently did not share any other characteristic that could provide clues on some causal agent specifically linked to these areas.

The ethnic origin of cases and foreign extraction of their parents were also analysed. All the ethnic groups had a risk for congenital anomalies that was higher than for the native white group. The group of foreign parents has increased along the time, and it is more frequent among cases than among controls (thus, a higher risk for congenital defects could be inferred for the group of foreigners).

In conclusion, ECEMC has demonstrated to be an effective programme to perform the epidemiological surveillance of congenital anomalies in Spain since its creation in 1976. It has achieved a valuable system *"with comprehensive collection that can be used to monitor trends, identify clusters that may require investigation, evaluate the effectiveness of screening and interventions for treatment and prevention, and allow research into the prevention of congenital anomalies",* as recently proposed by Bower et al. [MJA 2010;192(6):300-301]

Introducción

Este capítulo del Boletín del ECEMC está dedicado, como viene siendo habitual, a plasmar los principales resultados de las actividades de *vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas* en España, que de forma regular se vienen realizando en el ECEMC. En esta ocasión se han analizado los datos registrados hasta diciembre de 2009. La actualización permanente de este Informe es de gran relevancia, ya que permite tener acceso a una gran cantidad de datos útiles para estudios y acciones en el área de salud pública, en relación con este grupo de patologías que tanto impacto tienen sobre la misma. Los datos aquí publicados pueden servir como base para la planificación y adecuada distribución de los recursos disponibles para la atención a los pacientes afectados y sus familias, establecer prioridades asistenciales según los recursos disponibles y las necesidades, tratando de ajustar esos recursos a estas últimas, diseñar y poner en marcha campañas formativas (para los profesionales sanitarios), informativas (para los profesionales y para la población general) y preventivas en lo que respecta a los defectos congénitos (DC)[1]. Estos datos pueden ser útiles también para informar a nuestra población acerca del riesgo que cualquier miembro de la misma tiene para DC.

Es útil señalar que toda la información contenida en este Informe se encuentra disponible en Internet. Los informes correspondientes a los años 2002 a 2008 se encuentran en la Biblioteca Virtual en Salud del Instituto de Salud Carlos III (http://bvs.isciii.es/E/mono_tem.php#2). Debido a que en los últimos meses se está remodelando la página web del Instituto de Salud Carlos III, el informe del año 2009 (http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF) y el del presente año (http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2010_AF.PDF) se pueden obtener a través de la página web del CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras http://www.ciberer.es), del que el ECEMC es uno de los grupos de investigación que lo integran.

Material analizado

Para este Informe de Vigilancia Epidemiológica se han analizado los datos registrados por el ECEMC desde enero de 1980 hasta diciembre de 2009, habiéndose agregado los datos de 2009 a los analizados en el informe anterior[2]. Es preciso aclarar que aunque este informe incluye datos a partir de 1980, en realidad la actividad del registro del ECEMC se inició en 1976, año en que fue creado. Debido a que hasta 1980 no se inició en el ECEMC la recogida de datos sobre recién nacidos muertos, para el período 1976-1979 sólo es posible ofrecer información sobre la frecuencia en recién nacidos vivos. Por ello, con el fin de mostrar los datos de vigilancia correspondientes al total de recién nacidos, sean éstos nacidos vivos o muertos intraútero, este informe abarca el período de 30 años comprendido entre 1980 y 2009.

En el Cuadro 1 se muestra la ficha descriptiva del Registro del ECEMC, en la que se han incluido sus principales características. La metodología y normativa del ECEMC, que han de ser asumidas y cumplidas por todos los médicos participantes en dicho programa, se encuentra recogida en el "Manual Operacional del ECEMC"[3]. Asimismo, en el Boletín del ECEMC de 2005 se publicó un resumen de dicha normativa operacional, al que se puede acceder a través de Internet[4].

El funcionamiento del ECEMC se basa en la colaboración de 2 grupos de profesionales: el Grupo Periférico y el Grupo Coordinador. El *Grupo Periférico* está constituido por 385 médicos (fundamentalmente neonatólogos y pediatras, aunque también participan algunos obstetras y anatomopatólogos) de toda España, que aparecen detallados en la Sección VIII de este Boletín. El Grupo Periférico es el encargado de la exploración de todos los recién nacidos en los

CUADRO 1.
FICHA TÉCNICA DEL REGISTRO DEL ECEMC

- **Diseño:** Caso-control.
- **Base:** Hospitalaria.
- **Sujetos de estudio:** Recién nacidos vivos, recién nacidos muertos, y casos procedentes de interrupciones del embarazo por DC.
- **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.
- **Revisado y Aprobado por el Comité de Etica de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III.**
- **Hospitales participantes:** 150. Se detallan en la Sección IX de este Boletín.
- **Médicos participantes:** 385. Figuran en la Sección VIII de este Boletín y constituyen el Grupo Periférico del ECEMC.
- **Definición de Caso:** Todo recién nacido o feto registrado en cualquiera de los hospitales participantes, que presente algún defecto mayor o menor detectable hasta el tercer día de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración neonatal. Por cada Caso recién nacido vivo se selecciona un Control.
- **Definición de Control:** Siguiente recién nacido vivo del mismo sexo que el caso, que nace en el mismo hospital, siempre que no presente DC.
- **Período de detección:** Hasta el tercer día de vida.
- **Seguimiento:** En casos seleccionados.
- **Datos que se recogen:** 312 datos por cada caso o control incluido en el registro. 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, seguimiento obstétrico y otros datos relativos al embarazo.
- **Criterio para realización del Estudio citogenético de alta resolución (850 bandas):** Debe realizarse a todo caso con al menos un defecto congénito mayor o dos defectos menores.

hospitales participantes, de la detección de los Casos y selección de los Controles, así como de la recogida sistemática de los datos. El *Grupo Coordinador* desarrolla su actividad en el Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) del Instituto de Salud Carlos III y es el encargado de procesar todos los datos, llevar a cabo los controles de calidad pertinentes y analizar toda la información recibida de forma multidisciplinar (con un enfoque clínico, dismorfológico, citogenético, molecular, teratológico y epidemiológico). De este modo, el ECEMC constituye una red multicéntrica y multidisciplinar, cuyo objetivo es la investigación sobre las causas de los DC para tratar de alcanzar su prevención primaria.

Siguiendo ese esquema de trabajo, desde 1976 hasta 2009, se ha controlado en el ECEMC un total de 2.705.141 nacimientos, procedentes de 150 hospitales (véase Sección IX de este Boletín) ubicados en las 17 Comunidades Autónomas (CC.AA.) españolas y en el Principado de Andorra. Asimismo, entre ese total de nacimientos, se han registrado 40.860 recién nacidos con DC (Casos), y un número similar de Controles sanos, que constituyen el grupo de comparación en la investigación analítica, sobre variables y factores de riesgo para este tipo de patologías.

1. Población estudiada

El período de estudio considerado para la elaboración de este informe de vigilancia epidemiológica incluye los datos registrados por el ECEMC desde **Enero de 1980 hasta Diciembre de 2009**.

En la Tabla 1 se detallan: el número de nacimientos controlados por el ECEMC en distintos períodos,

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: 1986-2008	28.593	1,38	2.069.800
Periodo: 2009	936	0,96	97.687
TOTAL	40.166	1,49	2.690.589
Recién nacidos muertos			
Periodo: 1980-1985	208	6,37	3.267
Periodo: 1986-2008	463	4,23	10.940
Periodo: 2009	23	6,67	345
TOTAL	694	4,77	14.552
Recién nacidos vivos+muertos			
Periodo: 1980-1985	8.488	2,22	382.390
Periodo: 1986-2008	29.056	1,40	2.080.740
Periodo: 2009	959	0,98	98.032
TOTAL	38.503	1,50	2.561.162

el número de casos con DC detectados en el total anterior y, en base a las cifras anteriores, el porcentaje de recién nacidos con DC en cada período. Las 5 primeras líneas presentan los datos correspondientes a los recién nacidos vivos (RNV) controlados desde 1976, las 4 siguientes a los recién nacidos muertos (RNM) desde 1980, y las 4 de la parte inferior corresponden al total de nacimientos (RNV+RNM) controlados desde 1980 hasta 2009. Como se ha indicado más arriba, desde 1976 a 1979 únicamente se registraron datos sobre RNV, iniciándose en enero de 1980 la recogida de información sobre los RNM. Por ello, los datos sobre el total de nacimientos corresponden al período 1980-2009.

Por tanto, este informe de vigilancia se basa en el análisis de los datos correspondientes a un total de 2.561.162 recién nacidos (que incluyen tanto RNV como RNM), de los que 38.503 presentaron DC detectados hasta el tercer día de vida. Es decir, que la frecuencia global de recién nacidos con DC es del 1,50%. Sin embargo, dicha frecuencia global no ha sido constante a lo largo del tiempo, sino que ha experimentado un descenso progresivo, condicionado por la aprobación en España, en 1985, de la Ley Orgánica 9/1985 (BOE del 12 de Julio), por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo en determinados supuestos, siendo uno de ellos la existencia de DC en el feto. Por ello, a partir de ese momento, la frecuencia global de recién nacidos con DC, y más específicamente la frecuencia de los defectos detectables prenatalmente, viene siendo menor que la que se registraba antes de aprobarse dicha ley. Así pues, teniendo en cuenta estos condicionantes en nuestro país, en el ECEMC se han establecido tres períodos de estudio, que se vienen aplicando en la mayoría de los análisis de vigilancia epidemiológica por períodos:

- 1980-1985: Corresponde al período previo a la aprobación en España de la interrupción del embarazo por DC en las condiciones establecidas por la ley. Dicho período se considera como el *período base*, o *período de referencia,* y la frecuencia registrada durante el mismo es la *frecuencia basal* de los DC en España.
- 1986-2008: A lo largo de este período, la frecuencia registrada estuvo influida, en mayor o menor medida, por la interrupción de una cierta proporción de gestaciones tras la detección de alteraciones en el feto.
- 2009: Con el fin de mostrar cuál es la situación más actual en relación con la frecuencia de recién nacidos con DC en España, se ofrecen los datos registrados en 2009, que son los últimos analizados.

En el epígrafe de Resultados se comentará detalladamente cuál ha sido la evolución temporal de la frecuencia de recién nacidos con DC en España y cómo se interpreta la misma.

TABLA 2

COBERTURA DEL REGISTRO DE NACIMIENTOS DEL ECEMC
(Según datos del INE para 2008, en relación con el lugar de inscripción del recién nacido)[5]

COMUNIDAD AUTONOMA	NACIMIENTOS EN EL ECEMC Año 2008	NACIMIENTOS EN ESPAÑA Año 2008	COBERTURA ECEMC EN 2008 (%)
Andalucía	12.846	100.681	12,76
Aragón	2.122	13.663	15,53
Principado de Asturias	1.783	8.332	21,40
Islas Baleares [(a)]	3.677	12.713	28,92 [(a)]
Canarias [(b)]	3.545	20.569	17,23 [(b)]
Cantabria	562	5.761	9,76
Castilla-La Mancha	12.777	22.119	57,76
Castilla y León	8.037	21.366	37,62
Cataluña	11.177	89.412	12,50
Comunidad Valenciana	14.548	57.103	25,48
Extremadura	7.286	10.824	67,31
Galicia	4.343	23.271	18,66
La Rioja	669	3.475	19,25
Comunidad de Madrid	4.232	79.507	5,32
Región de Murcia	15.078	19.372	77,83
Comunidad Foral de Navarra	0	7.064	0,00
País Vasco	3.473	21.614	16,07
Ceuta	0	1.505	0,00
Melilla	0	1.501	0,00
TOTAL	**106.155**	**519.779**	**20,42**

(a) Los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca en el período considerado.
(b) En el año 2008 los datos de las Islas Canarias procedían sólo de Tenerife.

2. Cobertura del registro del ECEMC

La *cobertura del registro del ECEMC* indica el porcentaje de nacimientos controlados por el ECEMC en un área determinada, en relación al total de nacimientos contabilizados por el INE (Instituto Nacional de Estadística). Suele calcularse tanto para el total de España, como para cada una de las Comunidades y Ciudades Autónomas que la integran. Por tanto, es una cifra que permite estimar la representatividad de los datos registrados en el ECEMC en cada área.

En la Tabla 2 se recoge la cobertura del ECEMC en las distintas circunscripciones autonómicas y referida al total de España, según los datos definitivos más recientes publicados por el INE en el momento de elaborar este informe[5], que corresponden a los nacimientos ocurridos en el año 2008. En dicho año el ECEMC controló 106.155 nacimientos de los 519.779 que figuran inscritos en España. Es decir, que la cobertura global del registro del ECEMC en 2008 se situó en el 20,42% del total de nacimientos en España en dicho año. En cuanto a los datos por Autonomías, en 2008 no hubo ningún hospital de la Comunidad Foral de Navarra y las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla participando en el ECEMC, y la cobertura en el resto de las circunscripciones se situó entre el mínimo registrado en la Comunidad de Madrid (5,32%) y el máximo del 77,83% en la Región de Murcia. En todas las Comunidades salvo la de Madrid y Cantabria, la cobertura fue superior al 12% de los nacimientos, y destacan las elevadas coberturas alcanzadas en la Región de Murcia (77,83%), Extremadura (67,31%), y Castilla-La Mancha (57,76% de los nacimientos).

Métodos

1. Metodología estadística

En este informe se incluye el análisis de tres tipos de distribuciones de la frecuencia: *distribución temporal* (por años, o por períodos de tiempo más amplios que incluyen varios años), *distribución geográfica* (por

Comunidades Autónomas), y *distribución témporo-espacial* (en la que los datos se estructuran para estudiar de forma combinada la frecuencia por períodos de tiempo y por Comunidades Autónomas).

Para el estudio de las *distribuciones temporales* se han empleado modelos de regresión lineal, en los que se ha tratado de ajustar cada distribución de frecuencias a una recta. Por una parte se ha probado si efectivamente la distribución se ajusta al modelo lineal, y por otra se ha observado si la tendencia global (que puede ser creciente o decreciente) es, o no, estadísticamente significativa. Si la pendiente de la recta de regresión (denominada "b" en las gráficas) es positiva, la tendencia es creciente, y si "b" es negativa, la tendencia es decreciente. Cuanto mayor sea el valor absoluto de "b", más acentuada es esa tendencia, mientras que si el valor absoluto de "b" es pequeño es indicativo de un incremento o descenso leve. El valor de "b" que figura en las gráficas, que es un promedio, se ha expresado en tanto por 10.000. Es decir, que "b" indica cuántos casos más o cuántos casos menos nacen cada año (como promedio) con el defecto que se esté estudiando, por cada 10.000 nacimientos. De este modo, si b= -0,72, es indicativo de que la frecuencia está disminuyendo a lo largo del tiempo a razón de 0,72 casos menos cada año por cada 10.000 nacimientos, o lo que es lo mismo, cada año nacen 72 casos menos con el defecto en cuestión por cada millón de nacimientos. Si por el contrario ese valor de b fuera positivo estaría indicando que cada año nacen 72 casos más por cada millón de nacimientos. Dentro de ese modelo de regresión lineal, se han hecho dos tipos de inferencias, mediante el cálculo de la ji-cuadrado (χ^2), con diferentes grados de libertad según la hipótesis que se esté probando:

- *Ji-cuadrado de tendencia* ($\chi^2_{TEND.}$)*:* Tiene un grado de libertad. Si de ella se deriva un resultado estadísticamente significativo, indica que efectivamente existe una tendencia global significativa.
- *Ji-cuadrado de desviación de la regresión* ($\chi^2_{DESV.}$)*:* Tiene k-2 grados de libertad, donde "k" es el número de períodos considerados en la distribución que se esté estudiando. Se utiliza para inferir si la distribución temporal se desvía o se ajusta al modelo lineal. Si del valor de $\chi^2_{DESV.}$ se deriva un resultado estadísticamente significativo, ello indica que la distribución se desvía del modelo lineal, lo cual puede ser debido a que la distribución, en lugar de ajustarse a una recta, sigue una evolución que se asemeja más a una curva, o bien por la existencia de oscilaciones considerables a lo largo del tiempo. En las gráficas figura el valor de $\chi^2_{DESV.}$ cuando ésta va asociada a un resultado estadísticamente significativo, y en estos casos se ha tenido en cuenta además el valor de la $\chi^2_{ENTRE.}$ (ji-cuadrado con k-1 grados de libertad, o *ji-cuadrado de homogeneidad*), que permite determinar si los valores de frecuencia registrados en cada período son o no significativamente distintos entre sí.

En las gráficas se ha incluido el valor de "b" (pendiente de la recta de regresión) cuando alguna de las dos pruebas anteriores ofrece un resultado estadísticamente significativo.

Es importante señalar que en todas las distribuciones temporales de la frecuencia en las que cada estrato incluye sólo un año, se han agrupado los datos correspondientes al período comprendido entre 1980 y 1985, que como se indicó más arriba es el *periodo base* o *período de referencia*. Dicha agrupación es posible porque a lo largo del citado período no se produjeron variaciones significativas de la frecuencia, y ésta era uniforme en todas las circunscripciones autonómicas. Recuérdese además que la frecuencia de DC en ese período no estaba influida por la posibilidad de realizar interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) tras la detección de alteraciones en el feto, porque hasta 1985 no eran legales en España. Por ese motivo, se puede considerar como la frecuencia basal de los DC en nuestro país. Así pues, al representar la frecuencia basal como punto de inicio de todas las distribuciones, sirve como punto de referencia con el cual comparar la frecuencia registrada ulteriormente. En muchos casos, la diferencia entre la frecuencia basal y la frecuencia observada en un momento posterior sirve como estimación del impacto de las IVE sobre la frecuencia neonatal de DC.

A lo largo de este informe se han estudiado diversas distribuciones anuales de la frecuencia, pero en otros casos se ha analizado la distribución temporal considerando períodos más amplios, en los que se han agrupado varios años en un solo estrato. Concretamente, se han establecido los tres períodos indicados en el apartado de "Material analizado": el período base (1980-1985), el período posterior a la aprobación de la ley de despenalización de la IVE tras la detección de alteraciones fetales (1986-2008), y el año 2009.

En cuanto al estudio de la *distribución geográfica de la frecuencia* (por Comunidades Autónomas), lo

CUADRO 2.

PROTOCOLO DEL ECEMC PARA INVESTIGACIÓN DE CLUSTERS Y/O "ALARMAS"

Una vez identificado un cluster:

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)[12], o el EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies)[13], 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.

que se pretende es determinar si dicha distribución es homogénea o si por el contrario existen diferencias entre Autonomías en lo que respecta a la frecuencia. Para ello se ha calculado la ji-cuadrado con k-1 grados de libertad, donde "k" es el número de CC.AA. que han aportado datos en el período considerado. Si de ella se deriva un resultado estadísticamente significativo, se puede rechazar la hipótesis nula, que establece que la distribución geográfica de la frecuencia es homogénea, y por tanto se infiere que existen diferencias entre las frecuencias registradas en las distintas áreas geográficas consideradas (en este caso, Autonomías).

Para la elaboración de este informe se han considerado estadísticamente significativos los

resultados de las pruebas de inferencia de los que se deriva un valor de "p" inferior a 0,05.

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

Uno de los principales retos que se plantean en epidemiología es el análisis e interpretación de los llamados *"clusters"*, denominación anglosajona empleada para referirse a la acumulación inusual de casos en un determinado momento o área geográfica. Por una parte, hay que determinar si efectivamente la concurrencia de un cierto número de casos en un momento o lugar supera la cifra que cabría esperar por azar, y por otra, una vez establecido que se trata de un número de casos significativamente superior al esperado, se trata de averiguar el origen y las causas de ese incremento inusual.

Así pues, deben existir unos mecanismos de detección precoz de los mencionados *clusters*, puesto que cuanto antes se detecten antes se puede iniciar la investigación sobre los agentes o factores causantes. Si éstos se identifican pronto, también se podrán tratar de establecer precozmente los mecanismos de control de los mismos para evitar la exposición del mayor número de casos y favorecer que los niños nazcan sanos. Como en un sistema de vigilancia cabe esperar la observación de *clusters*, el sistema debe estar preparado para su análisis, y éste debe seguir unas pautas también sistemáticas, que faciliten la investigación de las causas. En el ECEMC existe un Protocolo de investigación de *clusters*, similar al de varios de los programas de vigilancia de DC de otros países[6-10], pero adaptado también a las características propias del ECEMC. El sistema del ECEMC tiene la característica de estar basado en un programa muy dinámico, en el que existe una comunicación y colaboración permanente y muy ágil entre el Grupo Periférico y el Grupo Coordinador, lo que facilita la elaboración y comprobación de hipótesis causales. En el Cuadro 2 se resumen los principales pasos establecidos a lo largo del tiempo en dicho protocolo, en base a la propia experiencia del ECEMC.

Resultados de la Vigilancia Epidemiológica y Comentarios

1. Frecuencia Global de Defectos Congénitos

En la línea inferior de la Tabla 1 figura la frecuencia global de recién nacidos (RNV+RNM) con DC en España, de acuerdo con los datos registrados por el ECEMC desde 1980, que se sitúa en el 1,50%. Sin embargo, como también se aprecia en las líneas inferiores de la Tabla 1, dicha frecuencia global no se ha mantenido constante a lo largo del tiempo, sino que ha experimentado un descenso progresivo desde el período basal (1980-1985), en el que el porcentaje de recién nacidos con DC se situaba en el 2,22%. En el período posterior (1986-2008) la frecuencia registrada fue del 1,40%, y en 2009 se sitúa en su valor mínimo del 0,98%. Es decir, que la frecuencia se ha reducido a menos de la mitad desde el período basal, y se considera que ese descenso es debido, fundamentalmente, al impacto de las IVE (interrupciones voluntarias del embarazo) tras la detección de alteraciones en el feto. No obstante, aunque en mucha menor medida, también podría tener cierta influencia la mejoría progresiva en el cuidado de la gestación, debido a los avances en el área de Obstetricia, y al incremento en la cultura sanitaria de la población, que favorecen la aplicación de las pocas medidas preventivas que hoy se conocen en relación con los DC, si bien es cierto que aún se podría mejorar mucho en esa aplicación, y siguen siendo necesarias campañas preventivas más eficaces.

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

El hecho de que el registro del ECEMC tenga base hospitalaria implica que los datos se obtienen en cada uno de los hospitales con maternidad que participan en el programa. Debido a las características del sistema sanitario en España, en el que toda la población residente en una determinada área tiene asignado un hospital de la red pública, y teniendo en cuenta que la inmensa mayoría de los partos en España son hospitalarios, el registro de los datos correspondientes a un hospital significa disponer de los datos de un área geográfica. Por otra parte, dado que la metodología que se sigue en todos los hospitales participantes en el ECEMC en cuanto al registro de los datos, es totalmente uniforme, es posible agregar la información de todos esos hospitales, de modo que ésta pueda ser analizada por provincias, o por Comunidades Autónomas.

Sin embargo, hay una serie de factores que pueden influir sobre la frecuencia observada en los distintos hospitales, y es preciso tenerlos en cuenta a la hora de interpretar los datos registrados:

Condicionantes de la frecuencia registrada en los distintos hospitales:

a) **Recursos disponibles para la detección de anomalías congénitas:** En todas las áreas sanitarias existe una dotación básica (en cuanto a equipamiento y efectivos de personal), para la detección de anomalías congénitas, tanto en el período prenatal como tras el nacimiento. Sin embargo, la disponibilidad de medios más complejos y especializados, que permitan la detección de ciertas anomalías, si ésta entraña más dificultad, puede diferir de unos hospitales a otros. Esas diferencias determinan que en ciertos hospitales pueda registrarse una mayor frecuencia de algunas patologías, que en realidad no se corresponde con una mayor frecuencia de las mismas en el área correspondiente.

b) **Derivación de embarazos de alto riesgo a unidades especializadas:** Existen una serie de gestaciones que, por sus características, implican un mayor riesgo, bien para la madre o bien para el buen desarrollo fetal y del embarazo hasta su llegada a término en el parto. Generalmente, esas gestaciones se identifican en centros de atención primaria y en los niveles asistenciales más básicos. Tras su identificación en diferentes etapas del embarazo, son derivadas a unidades especializadas en gestaciones de alto riesgo, en las que se puede proporcionar una atención más adecuada a cada caso, conforme a las características del mismo. Uno de los motivos para derivar una gestación a una unidad de alto riesgo es la detección de alteraciones en el feto. Sin embargo, esas unidades no existen en todos los hospitales, lo que de nuevo puede dar lugar a que las frecuencias de ciertas patologías sean más elevadas en hospitales de referencia que disponen de unidades de alto riesgo, y más bajas en hospitales que carecen de las mismas. Para la atención de determinados casos, se puede requerir incluso el traslado a un hospital de otra Autonomía. Por tanto, se pueden dar varias situaciones a la hora de estudiar la frecuencia por Comunidades Autónomas:
   - En las Comunidades Autónomas en las que participan en el ECEMC tanto el hospital de referencia como los hospitales que derivan partos al mismo, la frecuencia global registrada en cada una de tales Comunidades no se verá modificada por el movimiento de partos de unos hospitales a otros, aunque lógicamente la frecuencia registrada en los hospitales de referencia será superior a la del resto de los hospitales del área.
   - En las Autonomías en las que participa en el ECEMC el hospital de referencia pero no están representados todos los hospitales que refieren partos al anterior, la frecuencia global registrada por el ECEMC en cada una de esas circunscripciones será superior a la real.
   - En las Comunidades en las que el hospital de referencia no participa en el ECEMC y sí lo hacen los hospitales que refieren partos de riesgo al anterior, la frecuencia registrada en la Comunidad será inferior a la real.

   Teniendo en cuenta estas posibles modificaciones de la frecuencia, hace años se introdujo en los protocolos de recogida de datos del ECEMC una pregunta para determinar si el parto fue o no referido desde otro hospital. En caso afirmativo ha de especificarse también el hospital del que procede, lo cual permite asignar cada caso a su hospital de procedencia.

c) **Interrupciones Voluntarias del Embarazo (IVE) tras la detección prenatal de anomalías**: Se trata de uno de los factores que más están condicionando la frecuencia neonatal de los DC, no sólo en España, sino en muchos otros países. En España existe esa posibilidad desde 1985, por lo que desde entonces la frecuencia de los defectos detectables intraútero, entre los recién nacidos, es menor que su frecuencia basal en nuestra población. Lógicamente, la magnitud del impacto de las IVE depende en gran medida de las posibilidades de diagnóstico prenatal para cada tipo de defecto. Es fácil deducir que las IVE plantean un reto importante a la hora de efectuar la vigilancia epidemiológica de los DC. Se trata de un problema que se viene afrontando en el ECEMC desde hace más de 2 décadas, y que como en otros países de todo el mundo se trata de resolver aplicando una corrección que consiste en sumar a los datos de los recién nacidos los correspondientes a las IVE motivadas por la existencia de alteraciones fetales[12-15]. Sin embargo, la escasez de datos en relación con las IVE en general, y de las realizadas por DC en particular, hacen difícil la aplicación de la corrección descrita. Esta escasez de datos viene motivada por varias razones:
   - En base a los datos oficiales más recientes publicados por el Ministerio de Sanidad y Política Social[16], correspondientes a las IVE

realizadas en 2008, sólo el 12,77% de ellas se llevaron a cabo en centros hospitalarios, y sólo el 1,91% en hospitales de la red sanitaria pública. Estas circunstancias dificultan enormemente el registro oficial de datos útiles para la vigilancia epidemiológica de los DC.

- El Cuestionario de Notificación Oficial de las IVE no requiere de forma explícita la especificación de los defectos fetales concretos por los que se realiza la interrupción.
- La posibilidad de obtener datos clínicos sobre los fetos producto de las IVE, es muy limitada porque la mayoría de ellos no son estudiados adecuadamente, incluyendo el estudio anatomopatológico y citogenético[17].

Existe además otro problema, y es que el hecho de sumar los datos sobre las IVE a los de los recién nacidos, puede dar lugar a una sobrevaloración de la frecuencia real de los DC al nacimiento. A este respecto, en el ECEMC ya se realizó hace años una estimación de dicha sobrevaloración[18], que es debida a que algunas de las gestaciones que son objeto de una IVE tras la detección de alteraciones en el feto, si no hubieran sido interrumpidas, habrían finalizado en un aborto espontáneo, y por tanto tampoco habrían llegado a término. Por ello, al agregar los datos de las IVE a los de los recién nacidos, en realidad hay una cierta proporción que no debería sumarse.

A pesar de los problemas descritos, la corrección aplicada es la única posible, y es la que se emplea en todos los registros del mundo que disponen de información sobre las IVE, con fines de vigilancia epidemiológica de los DC.

La ventaja del ECEMC frente a los sistemas oficiales de notificación de las IVE, es que cuenta con la activa participación de los médicos que integran el Grupo Periférico, quienes conocen bien qué datos deben recogerse y qué estudios se deben realizar a los productos de las IVE, y además son conscientes de su importancia en la investigación sobre los DC, por lo que dedican un considerable esfuerzo al registro de las IVE.

Desde 1987, momento en que se inició en el ECEMC la notificación de IVE por DC, hasta 2009 se han registrado 2.304 IVE por DC, en un total de 48 hospitales de 15 Comunidades Autónomas y el Principado de Andorra. Para obtener una estimación sobre el porcentaje de IVE que se registran en el ECEMC, en relación al total de IVE en España, se han tenido en cuenta los datos más recientes publicados por el Ministerio de Sanidad y Política Social[16], según los cuales, en 2008 se practicaron en España 115.812 IVE, de las que el 2,86% (3.315) se realizaron por "riesgo fetal". En ese mismo año, el ECEMC registró 204 IVE (13 más que en el año anterior), es decir, el 6,15% del total de IVE llevadas a cabo por riesgo fetal. Sin embargo, es preciso aclarar que mientras que en el ECEMC se registran las IVE por DC, en los datos del Ministerio, dentro de ese grupo de IVE realizadas por riesgo fetal, se incluyen no sólo los casos en los que se ha detectado algún defecto congénito, sino también aquellos en los que no se han detectado alteraciones en el feto pero se considera que está en riesgo su correcto desarrollo debido a la exposición a determinados factores. Esto significa que el ECEMC ha registrado un porcentaje muy superior al 6,15% del total de IVE realizadas en España por DC.

Una vez aclarados todos estos aspectos, en la Tabla 3 se incluye la distribución de los casos con DC registrados en el ECEMC y su frecuencia por Comunidades Autónomas y por hospitales (distribuidos a su vez por Autonomías), en los 3 períodos de tiempo habituales (véase el apartado de *Material analizado*). La Tabla 3 tiene 2 partes claramente diferenciadas. Los datos de la parte izquierda corresponden a los recién nacidos, mientras que los de la parte derecha incluyen la frecuencia corregida al sumar los datos de las IVE a los de los recién nacidos y al considerar los partos referidos en el hospital desde el que fueron derivados. Los resultados estadísticamente significativos tras el análisis de regresión lineal, para identificación de tendencias, aparecen señalados en la tabla mediante asteriscos junto a la frecuencia registrada en 2009. Estos han sido los principales resultados:

a) Análisis de la Frecuencia global de recién nacidos con DC: Tal como se puede apreciar en la última línea de la Tabla 3 (pág. 83), en su parte izquierda, dicha frecuencia global ha experimentado un *descenso estadísticamente significativo a lo largo del tiempo* como consecuencia, fundamentalmente, del impacto de las IVE.

b) Análisis por Comunidades Autónomas: Además del descenso global anterior, *en 15 de las 17 Comunidades Autónomas se ha podido constatar también un descenso* estadísticamente significativo de la frecuencia neonatal de DC, que se explica igualmente por el impacto de las IVE.

Sólo ha habido una Autonomía (Extremadura) en la

TABLA 3

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2008 Y 2009

HOSPITALES (a)	*RECIÉN NACIDOS*									*RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA*		
	1980-85			*1986-2008*			*2009*					
		Defectos Congénitos			*Defectos Congénitos*			*Defectos Congénitos*		*80-85*	*86-08*	*2009*
	TOTAL RN	*Nº*	*%*	*TOTAL RN*	*Nº*	*%*	*TOTAL RN*	*Nº*	*%*	*%*	*%*	*%*
ANDALUCÍA												
1	-	-	-	7.201	79	1,10	-	-	-	-	1,01	-
6	12.444	257	2,07	33.026	325	0,98	-	-	- *	2,07	0,98	- *
36	-	-	-	17.684	112	0,63	1.039	5	0,48	-	0,64	0,48
44	-	-	-	13.471	229	1,70	2.747	28	1,02 *	-	1,60	0,91 *
45	20.221	241	1,19	-	-	-	-	-	-	1,19	-	-
61	4.143	31	0,75	7.630	66	0,87	-	-	-	0,75	0,88	-
62	2.873	91	3,17	27.112	451	1,66	992	11	1,11 *	3,17	1,69	1,11 *
68	-	-	-	38.399	471	1,23	1.358	13	0,96	-	1,22	0,88
70	-	-	-	1.520	21	1,38	-	-	-	-	1,38	-
76	-	-	-	2.974	65	2,19	-	-	-	-	2,19	-
79	-	-	-	24.726	229	0,93	1.402	5	0,36 *	-	0,93	0,36 *
94	-	-	-	33.025	197	0,60	2.156	11	0,51	-	0,60	0,51
109	-	-	-	19.439	191	0,98	1.451	13	0,90	-	1,01	1,03
128	-	-	-	2.224	11	0,49	-	-	-	-	0,49	-
137	-	-	-	3.785	22	0,58	-	-	-	-	2,96	-
140	-	-	-	2.085	75	3,60	517	7	1,35 *	-	3,60	1,35 *
142	-	-	-	1.322	26	1,97	392	8	2,04	-	1,97	2,04
TOTAL	**39.681**	**620**	**1,56**	**235.623**	**2.570**	**1,09**	**12.054**	**101**	**0,84 ***	**1,56**	**1,13**	**0,82 ***
ARAGÓN												
74	-	-	-	12.238	154	1,26	767	5	0,65	-	1,25	0,65
90	-	-	-	9.808	34	0,35	692	0	0,00	-	0,36	0,00
91	-	-	-	9.630	140	1,45	643	3	0,47 *	-	1,44	0,47 *
121	-	-	-	342	4	1,17	-	-	-	-	1,17	-
TOTAL	**-**	**-**	**-**	**32.018**	**332**	**1,04**	**2.102**	**8**	**0,38 ***	**-**	**1,03**	**0,38 ***
PRINCIPADO DE ASTURIAS												
17	-	-	-	4.804	68	1,42	-	-	-	-	1,67	-
52	2.182	41	1,88	1.542	29	1,88	-	-	-	1,88	1,88	-
53	-	-	-	18.416	246	1,34	1.105	7	0,63 *	-	1,34	0,63 *
55	2.964	73	2,46	12.279	244	1,99	498	8	1,61	2,46	2,17	2,21
86	-	-	-	3.688	84	2,28	143	2	1,40	-	2,96	2,10
TOTAL	**5.146**	**114**	**2,22**	**40.729**	**671**	**1,65**	**1.746**	**17**	**0,97 ***	**2,22**	**1,79**	**1,20 ***

(a): Cada hospital aparece identificado por el nº que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).
(b): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen IVES de los hospitales que las envían.
*: Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.
**: Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un incremento lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2008 Y 2009

HOSPITALES (a)	*RECIÉN NACIDOS*									*RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA*		
	1980-85			*1986-2008*			*2009*					
		Defectos Congénitos			*Defectos Congénitos*			*Defectos Congénitos*		*80-85*	*86-08*	*2009*
	TOTAL RN	*Nº*	*%*	*TOTAL RN*	*Nº*	*%*	*TOTAL RN*	*Nº*	*%*	*%*	*%*	*%*
ISLAS BALEARES (c)												
16	2.235	61	2,73	11.453	228	1,99	-	-	- *	2,73	1,99	- *
130	-	-	-	8.969	100	1,11	1.188	19	1,60	-	1,82	1,77
143	-	-	-	4.198	77	1,83	2.581	29	1,12*	-	2,17	1,20 *
TOTAL	**2.235**	**61**	**2,73**	**24.620**	**405**	**1,65**	**3.769**	**48**	**1,27***	**2,73**	**1,96**	**1,38 ***
CANARIAS (d)												
27	-	-	-	55.579	619	1,11	3.530	23	0,65*	-	1,65	1,27
31	3.112	198	6,36	-	-	-	-	-	-	6,36	-	-
60	-	-	-	16.433	265	1,61	-	-	-	-	1,61	-
69	-	-	-	197	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
TOTAL	**3.112**	**198**	**6,36**	**72.209**	**884**	**1,22**	**3.530**	**23**	**0,65***	**6,36**	**1,63**	**1,27 ***
CANTABRIA												
28	-	-	-	46.997	848	1,80	-	-	-	-	2,07	-
126	-	-	-	4.294	84	1,96	557	6	1,08	-	1,96	0,90
TOTAL	**-**	**-**	**-**	**51.291**	**932**	**1,82**	**557**	**6**	**1,08**	**-**	**2,06**	**0,90**
CASTILLA-LA MANCHA												
2	8.032	76	0,95	25.279	181	0,72	999	3	0,30*	0,95	0,72	0,30 *
3	7.637	207	2,71	29.701	418	1,41	2.141	14	0,65*	2,71	1,42	0,65 *
13	21.430	417	1,95	70.863	1.397	1,97	4.507	101	2,24	1,95	2,07	2,71 **
18	5.885	102	1,73	12.790	134	1,05	642	3	0,47*	1,73	1,09	0,47 *
19	290	4	1,38	3.279	56	1,71	-	-	-	1,38	1,77	-
20	5.306	398	7,50	16.850	540	3,20	572	12	2,10*	7,50	3,22	2,10 *
21	4.521	130	2,88	27.204	420	1,54	-	-	- *	2,88	1,54	- *
85	-	-	-	61.985	892	1,44	2.587	38	1,47	-	1,48	1,43
97	-	-	-	6.898	52	0,75	547	0	0,00*	-	0,81	0,00 *
147	-	-	-	-	-	-	295	5	1,69	-	-	2,03
TOTAL	**53.101**	**1.334**	**2,51**	**254.849**	**4.090**	**1,60**	**12.290**	**176**	**1,43***	**2,51**	**1,65**	**1,61 ***

(a): Cada hospital aparece identificado por el nº que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).
(b): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen IVES de los hospitales que las envían.
(c): En 2009, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.
(d): En 2009, 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.
**: 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, 1986-2008 Y 2009

HOSPITALES (a)	*RECIÉN NACIDOS*									*RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA*		
	1980-85			*1986-2008*			*2009*					
		Defectos Congénitos			*Defectos Congénitos*			*Defectos Congénitos*		*80-85*	*86-08*	*2009*
	TOTAL RN	*Nº*	*%*	*TOTAL RN*	*Nº*	*%*	*TOTAL RN*	*Nº*	*%*	*%*	*%*	*%*
CASTILLA Y LEÓN												
9	8.446	115	1,36	24.435	218	0,89	1.210	8	0,66*	1,36	0,89	0,66 *
14	9.720	82	0,84	24.794	298	1,20	994	14	1,41**	0,84	1,19	1,41 **
38	12.794	268	2,09	44.617	746	1,67	2.319	29	1,25*	2,09	1,62	1,21 *
40	6.839	59	0,86	-	-	-	-	-	-	0,86	-	-
51	12.610	493	3,91	42.113	1.445	3,43	1.339	4	0,30*	3,91	3,66	0,30 *
64	-	-	-	4.021	60	1,49	-	-	-	-	1,52	-
73	-	-	-	8.216	110	1,34	371	7	1,89	-	1,36	1,89
84	-	-	-	19.101	278	1,46	-	-	-	-	1,46	-
145	-	-	-	947	19	2,01	1.263	19	1,50	-	2,01	1,50
149	-	-	-	-	-	-	501	16	3,19	-	-	3,19
TOTAL	**50.409**	**1.017**	**2,02**	**168.244**	**3.174**	**1,89**	**7.997**	**97**	**1,21***	**2,02**	**1,93**	**1,21 ***
CATALUÑA												
4	11.116	402	3,62	36.144	1.100	3,04	1.715	39	2,27*	3,62	3,23	2,04 *
5	11.383	224	1,97	44.909	502	1,12	3.241	14	0,43*	1,97	1,12	0,43 *
12	2.732	89	3,26	18.646	167	0,90	1.407	8	0,57*	3,26	0,90	0,57 *
37	7.829	112	1,43	-	-	-	-	-	-	1,43	-	-
63	2.586	160	6,19	27.958	572	2,05	-	-	- *	6,19	2,66	- *
75	-	-	-	17.024	293	1,72	1.179	8	0,68*	-	2,22	0,85 *
77	-	-	-	24.121	288	1,19	622	0	0,00*	-	1,36	0,16 *
81	-	-	-	6.724	319	4,74	459	10	2,18*	-	5,16	2,40 *
82	-	-	-	14.064	173	1,23	-	-	-	-	1,23	-
83	-	-	-	1.023	12	1,17	-	-	-	-	1,17	-
102	-	-	-	1.577	8	0,51	116	0	0,00	-	0,57	0,00
110	-	-	-	6.473	108	1,67	1.030	22	2,14	-	2,53	2,23
120	-	-	-	2.335	7	0,30	-	-	-	-	0,47	-
132	-	-	-	3.236	15	0,46	-	-	-	-	0,46	-
136	-	-	-	511	6	1,17	-	-	-	-	1,17	-
141	-	-	-	396	2	0,51	-	-	-	-	2,02	-
146	-	-	-	105	1	0,95	1.002	16	1,60	-	0,95	1,60
TOTAL	**35.646**	**987**	**2,77**	**205.246**	**3.573**	**1,74**	**10.771**	**117**	**1,09***	**2,77**	**1,96**	**1,10 ***

(a): Cada hospital aparece identificado por el nº que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).
(b): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen IVES de los hospitales que las envían.
*: Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.
**: Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un incremento lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2008 Y 2009

HOSPITALES (a)	*RECIÉN NACIDOS*									*RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA*		
	1980-85			*1986-2008*			*2009*					
		Defectos Congénitos			*Defectos Congénitos*			*Defectos Congénitos*		*80-85*	*86-08*	*2009*
	TOTAL RN	*Nº*	*%*	*TOTAL RN*	*Nº*	*%*	*TOTAL RN*	*Nº*	*%*	*%*	*%*	*%*
COMUNIDAD VALENCIANA												
33	-	-	-	8.337	132	1,58	-	-	-	-	1,58	-
46	15.854	166	1,05	36.063	93	0,26	2.881	1	0,03 *	1,05	0,25	0,03 *
50	3.908	75	1,92	32.237	425	1,32	2.046	17	0,83 *	1,92	1,86	1,42
71	-	-	-	9.508	129	1,36	-	-	-	-	1,43	-
80	-	-	-	2.326	56	2,41	-	-	-	-	2,41	-
111	-	-	-	5.386	97	1,80	371	9	2,43	-	1,97	2,43
116	-	-	-	17.343	129	0,74	1.299	2	0,15 *	-	0,74	0,15 *
118	-	-	-	441	4	0,91	-	-	-	-	0,91	-
122	-	-	-	9.304	33	0,35	-	-	-	-	0,38	-
123	-	-	-	5.347	55	1,03	-	-	-	-	1,12	-
124	-	-	-	18.564	235	1,27	1.922	15	0,78	-	1,26	0,78
125	-	-	-	5.522	123	2,23	390	7	1,79	-	2,23	1,79
131	-	-	-	2.209	18	0,81	-	-	-	-	0,81	-
135	-	-	-	2.696	53	1,97	391	1	0,26 *	-	2,00	0,26 *
139	-	-	-	10.513	113	1,07	2.467	24	0,97	-	1,57	1,42
144	-	-	-	2.308	10	0,43	1.499	5	0,33	-	0,43	0,33
TOTAL	**19.762**	**241**	**1,22**	**168.104**	**1.705**	**1,01**	**13.266**	**81**	**0,61 ***	**1,22**	**1,16**	**0,78 ***
EXTREMADURA												
23	10.576	95	0,90	35.263	1.161	3,29	1.737	53	3,05 **	0,90	3,24	2,88 **
87	-	-	-	48.160	747	1,55	2.841	10	0,35 *	-	1,52	0,35 *
98	-	-	-	7.362	125	1,70	442	1	0,23 *	-	1,71	0,23 *
99	-	-	-	6.977	211	3,02	-	-	-	-	3,17	-
100	-	-	-	3.612	56	1,55	-	-	-	-	2,10	-
104	-	-	-	9.470	121	1,28	375	3	0,80	-	1,39	0,80
TOTAL	**10.576**	**95**	**0,90**	**110.844**	**2.421**	**2,18**	**5.395**	**67**	**1,24 ** **	**0,90**	**2,19**	**1,24 ** **

(a): Cada hospital aparece identificado por el nº que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).
(b): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen IVES de los hospitales que las envían.
*: Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.
**: Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un incremento lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2008 Y 2009

HOSPITALES (a)	*RECIÉN NACIDOS*									*RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA*		
	1980-85			*1986-2008*			*2009*					
		Defectos Congénitos			*Defectos Congénitos*			*Defectos Congénitos*		*80-85*	*86-08*	*2009*
	TOTAL RN	*Nº*	*%*	*TOTAL RN*	*Nº*	*%*	*TOTAL RN*	*Nº*	*%*	*%*	*%*	*%*
GALICIA												
24	7.996	100	1,25	7.025	39	0,56	-	-	- *	1,25	0,56	- *
25	8.847	156	1,76	10.096	15	0,15	-	-	- *	1,76	0,15	- *
29	29.874	601	2,01	81.689	987	1,21	2.979	21	0,70 *	2,01	1,19	0,70 *
78	-	-	-	1.072	34	3,17	-	-	-	-	3,17	-
92	-	-	-	5.463	52	0,95	-	-	-	-	1,04	-
119	-	-	-	4.463	58	1,30	495	4	0,81	-	1,30	0,81
127	-	-	-	972	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
134	-	-	-	1.428	15	1,05	-	-	-	-	1,05	-
TOTAL	**46.717**	**857**	**1,83**	**112.208**	**1.200**	**1,07**	**3.474**	**25**	**0,72 ***	**1,83**	**1,06**	**0,72 ***
LA RIOJA												
39	12.746	476	3,73	26.203	201	0,77	-	-	- *	3,73	0,77	- *
129	-	-	-	4.267	92	2,16	628	5	0,80 *	-	2,53	1,11 *
TOTAL	**12.746**	**476**	**3,73**	**30.470**	**293**	**0,96**	**628**	**5**	**0,80 ***	**3,73**	**1,01**	**1,11 ***
COMUNIDAD DE MADRID												
8	-	-	-	30.932	393	1,27	1.238	31	2,50 **	-	1,22	1,53
22	-	-	-	291	10	3,44	-	-	-	-	3,09	-
32	12.638	366	2,90	4.637	98	2,11	-	-	- *	2,90	2,20	- *
34	461	7	1,52	-	-	-	-	-	-	1,52	-	-
56	11.826	126	1,07	57.228	698	1,22	-	-	-	1,07	1,16	-
93	-	-	-	19.507	154	0,79	-	-	-	-	0,78	-
96	-	-	-	12.500	63	0,50	-	-	-	-	0,55	-
112	-	-	-	1.476	16	1,08	-	-	-	-	1,02	-
113	-	-	-	6.790	62	0,91	350	1	0,29	-	0,93	0,29
114	-	-	-	2.291	41	1,79	-	-	-	-	1,88	-
115	-	-	-	29.805	357	1,20	1.720	14	0,81	-	1,89	0,70 *
117	-	-	-	294	1	0,34	-	-	-	-	0,34	-
133	-	-	-	8.969	87	0,97	-	-	-	-	0,95	-
138	-	-	-	3.437	5	0,15	-	-	-	-	0,15	-
148	-	-	-	-	-	-	211	0	0,00	-	-	0,00
TOTAL	**24.925**	**499**	**2,00**	**178.157**	**1.985**	**1,11**	**3.519**	**46**	**1,31 ***	**2,00**	**1,21**	**0,91 ***

(a): Cada hospital aparece identificado por el nº que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).
(b): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen IVES de los hospitales que las envían.
*: Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.
**: Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un incremento lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

FRECUENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS (DC) POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2008 Y 2009

HOSPITALES (a)	*RECIÉN NACIDOS*									*RECIÉN NACIDOS + IVES(b) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA*		
	1980-85			*1986-2008*			*2009*					
		Defectos Congénitos			*Defectos Congénitos*			*Defectos Congénitos*		*80-85*	*86-08*	*2009*
	TOTAL RN	*Nº*	*%*	*TOTAL RN*	*Nº*	*%*	*TOTAL RN*	*Nº*	*%*	*%*	*%*	*%*
REGIÓN DE MURCIA												
30	7.673	168	2,19	33.668	602	1,79	1.840	26	1,41 *	2,19	1,81	1,41*
35	1.131	11	0,97	17.304	185	1,07	-	-	-	0,97	1,09	-
59	2.491	70	2,81	17.478	408	2,33	532	5	0,94 *	2,81	2,35	0,94*
89	-	-	-	123.755	1.508	1,22	7.165	46	0,64 *	-	1,18	0,64*
95	-	-	-	18.247	219	1,20	1.189	9	0,76	-	1,22	0,83
103	-	-	-	1.371	11	0,80	-	-	-	-	0,88	-
105	-	-	-	10.661	52	0,49	1.377	14	1,02 **	-	0,50	1,02**
106	-	-	-	508	7	1,38	-	-	-	-	2,76	-
107	-	-	-	18.414	49	0,27	1.391	2	0,14	-	0,29	0,14
108	-	-	-	181	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
TOTAL	**11.295**	**249**	**2,20**	**241.587**	**3.041**	**1,26**	**13.494**	**102**	**0,76 ***	**2,20**	**1,25**	**0,76***
COM. FORAL DE NAVARRA												
15	15.566	366	2,35	32.778	369	1,13	-	-	- *	2,35	1,10	- *
TOTAL	**15.566**	**366**	**2,35**	**32.778**	**369**	**1,13**	**-**	**-**	**- ***	**2,35**	**1,10**	**- ***
PAÍS VASCO												
7	24.617	919	3,73	66.217	568	0,86	-	-	- *	3,73	0,93	- *
41	3.254	143	4,39	-	-	-	-	-	-	4,39	-	-
48	3.015	42	1,39	-	-	-	-	-	-	1,39	-	-
54	1.849	46	2,49	-	-	-	-	-	-	2,49	-	-
57	15.571	161	1,03	-	-	-	-	-	-	1,03	-	-
58	2.863	55	1,92	36.603	395	1,08	2.345	23	0,98 *	1,92	1,08	1,24*
65	266	8	3,01	1.337	11	0,82	-	-	- *	3,01	0,82	- *
66	38	0	0,00	13.617	393	2,89	943	16	1,70	0,00	2,96	1,91
150	-	-	-	-	-	-	152	1	0,66	-	-	0,66
TOTAL	**51.473**	**1.374**	**2,67**	**117.774**	**1.367**	**1,16**	**3.440**	**40**	**1,16 ***	**2,67**	**1,21**	**1,40***
ANDORRA												
101	-	-	-	3.989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
TOTAL	**-**	**-**	**-**	**3.989**	**44**	**1,10**	**-**	**-**	**-**	**-**	**1,13**	**-**
TOTAL ECEMC	**382.390**	**8.488**	**2,22**	**2.080.740**	**29.056**	**1,40**	**98.032**	**959**	**0,98 ***	**2,22**	**1,48**	**1,05***

(a): Cada hospital aparece identificado por el nº que tiene asignado en la base de datos del ECEMC (véase la sección IX de este Boletín).
(b): No se registran todas las IVES realizadas. Por tanto, sólo se incluyen IVES de los hospitales que las envían.
*: Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.
**: Indica que la prevalencia al nacimiento ha experimentado un incremento lineal estadísticamente significativo a lo largo del tiempo.

que se ha observado un incremento significativo a lo largo de los 3 períodos analizados. Dicho incremento se ha producido como resultado del aumento de la frecuencia registrado en el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres, que será analizado en detalle en el punto siguiente de este epígrafe. En el resto de los hospitales extremeños la frecuencia ha disminuido con el tiempo, siguiendo la tónica general. Aunque globalmente se detecte un incremento significativo en Extremadura, la tendencia en los últimos años es decreciente, y de hecho la frecuencia registrada en 2009 fue inferior a la de 2008, y significativamente inferior a la observada en el período 1986-2008. Tal descenso se viene apreciando desde el año 1995. Sin embargo, la frecuencia aumentó hasta entonces por varias razones. Por una parte, la frecuencia que se registró en Extremadura en el período basal era significativamente muy inferior a la global del ECEMC en aquel período (0,90 frente a 2,22 por 10.000 recién nacidos). Téngase en cuenta que en esos años sólo participaba en el ECEMC un hospital de Extremadura, que no debía ser representativo de la situación en esa circunscripción autonómica. Por otra parte, la mejora progresiva de la atención obstétrica y neonatológica en Extremadura ha tenido como consecuencia que muchos de los embarazos y partos de riesgo, que antes debían ser atendidos en centros especializados de otras Comunidades como Madrid o Andalucía, ya hace años que se vienen atendiendo en Extremadura. Además, al contar con mejores dotaciones, han aumentado las posibilidades de detección de defectos congénitos, lo cual incide por una parte en la frecuencia que se puede registrar, y por otra en el número de interrupciones del embarazo por defectos congénitos (al detectarse más anomalías, más precozmente, el número de IVE también puede aumentar, disminuyendo así la frecuencia neonatal de DC). Sin embargo, aunque todos estos factores están influyendo, no es posible descartar que el hecho de haber registrado una frecuencia superior a la global del ECEMC en determinados períodos en esta Autonomía, pueda ser debido a la existencia de condicionantes locales que determinen un mayor riesgo para DC.

c) Análisis por Hospitales: Como se puede apreciar en la Tabla 3, en prácticamente un tercio de los hospitales participantes en el ECEMC se ha observado a lo largo del tiempo un descenso estadísticamente significativo de la frecuencia de recién nacidos con DC. Por el contrario, en 4 de los 72 hospitales que participaron en el programa en 2009, lo que se ha registrado es un incremento estadísticamente significativo de la frecuencia: el Hospital Virgen de la Concha, de Zamora (Castilla y León), el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres (Extremadura), el Hospital Universitario Santa Cristina, de Madrid, y el Hospital San Carlos, de Murcia. En todos ellos, las frecuencias registradas en los primeros años de su colaboración fueron inferiores a la global del ECEMC, lo cual implica que a la hora de estudiar la distribución temporal de la frecuencia, el punto de partida de la distribución es relativamente bajo, lo cual hace más probable que se observe un incremento posterior. La frecuencia en los primeros años pudo ser inferior, bien por cuestiones metodológicas (si existía un subregistro de casos), o debido a la disponibilidad de medios diagnósticos y asistenciales. En el Hospital Virgen de la Concha, de Zamora, ya hace varios años que se registra una frecuencia relativamente elevada, aunque en 2009 no difiere significativamente de la global del ECEMC; revisando detalladamente los casos registrados en los últimos años, no se observa entre ellos una frecuencia especialmente alta de ningún grupo de defectos, como tampoco se ha podido constatar la existencia de ningún factor causal común a varios de ellos y propio de esa área sanitaria. En el Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres), la frecuencia observada en 2009 es inferior a la de 2008, y viene disminuyendo paulatinamente, aunque con oscilaciones, desde hace aproximadamente una década; el incremento registrado, probablemente es reflejo de las mejoras asistenciales que se produjeron hace años, y que hicieron posible tanto la detección de más alteraciones como el nacimiento en Cáceres de casos cuyos partos se derivaban antes a otras Comunidades tras su detección prenatal. Respecto al Hospital Universitario Santa Cristina, de Madrid, la frecuencia registrada en 2009 no difiere significativamente de la de cualquiera de los 6 años anteriores, y en los primeros años de su participación en el ECEMC (iniciada en 1996) mostró una frecuencia relativamente baja (posiblemente por cuestiones metodológicas), lo que aumenta la probabilidad de detección de incrementos posteriores; es importante tener en cuenta que se trata de un hospital que tiene asignada un área sanitaria en la que reside un alto porcentaje de población inmigrante que, tal como se ha podido constatar en los datos del ECEMC, tiene mayor riesgo para defectos congénitos que la población autóctona española[2]. En el año 2009, por ejemplo, de los 31 casos registrados con DC en dicho hospital, el 38,41% eran de procedencia extranjera, y el 45,16% eran de etnia diferente a

la blanca autóctona. Por otra parte, es centro de referencia y recibe partos de riesgo de otras áreas. En cuanto al Hospital San Carlos, de Murcia, el incremento es debido al registro de 14 casos con DC en 2009, que si bien supone una frecuencia superior a la habitual en este centro, no es significativamente distinta de la observada en la mayoría de los años anteriores, ni de la global del ECEMC; al revisar las historias de los casos registrados tampoco se ha encontrado entre ellos un patrón recurrente de defectos, ni un denominador común que pudiera considerarse responsable de este incremento.

d) Análisis 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 la parte derecha de la Tabla 3 figura la frecuencia corregida, en los tres períodos considerados en este capítulo, tras haber agregado a los datos de los recién nacidos los de las IVE realizadas por DC, y tras asignar cada caso al hospital del que procede si el parto fue referido de un hospital a otro. Como se puede apreciar, la aplicación de dicha corrección supone pocos cambios con respecto a la frecuencia correspondiente sólo a recién nacidos. Ello es debido a que la notificación de las IVE por defectos congénitos no es universal en el ECEMC, ya que al ser necesaria la participación de los servicios de obstetricia y ginecología, y de anatomía patológica, hay hospitales que no pueden realizarla, o la llevan a cabo de forma incompleta. Al analizar los datos corregidos, las únicas variaciones en la significación estadística, con respecto a lo observado en recién nacidos, son:

- La pérdida de significación del descenso de la frecuencia que se observó entre los recién nacidos en los hospitales Ntra. Sra. de la Candelaria (Tenerife) y Doctor Peset (Valencia), y que es debido al esfuerzo que se está realizando más recientemente en ambos hospitales por registrar todas las IVE.
- La pérdida de significación, en los datos corregidos, del incremento observado en recién nacidos en el Hospital Universitario Santa Cristina (Madrid). Esto es debido a que se trata de un centro de referencia, y al restar los casos de partos referidos (que en el momento actual son más que anteriormente), la frecuencia se mantiene en los niveles habituales.
- El descenso significativo que se ha objetivado en los datos corregidos del Hospital Severo Ochoa (Leganés, Madrid), que es debido a que en 2009 no pudieron completar la notificación de las IVE, que sí se registraron en los períodos anteriores.
- El incremento de la frecuencia que se observa en los datos corregidos del Hospital Virgen de la Salud (Toledo), que es debido fundamentalmente a que en los últimos años se está realizando una detallada notificación de las IVE por DC, como también se está dedicando un considerable esfuerzo para llevar a cabo una escrupulosa detección de los recién nacidos con DC. A ello se añade que las mejoras asistenciales que han tenido lugar en el hospital en los últimos años han propiciado que prácticamente no se deriven ya los partos de riesgo a otros centros (fundamentalmente de Madrid), además de haberse convertido en centro de referencia de Castilla-La Mancha. Por estas razones, la frecuencia también ha aumentado entre los recién nacidos, aunque el incremento no sea estadísticamente significativo.

3. Frecuencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

En la Tabla 4 figura la frecuencia global de 33 DC seleccionados, en los 3 períodos habituales, así como el análisis de su evolución temporal. Para seleccionar esos defectos, los criterios aplicados han sido: la frecuencia basal relativamente elevada al nacimiento, y/o la considerable morbilidad o mortalidad que se asocian a los mismos. Como se puede apreciar, algunos son en realidad grupos de defectos, como ocurre en 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*, englobando bajo esas denominaciones generales varios subtipos de defectos. Se ha tenido en cuenta la frecuencia registrada para esos 33 defectos o grupos de defectos en 2009, para ordenarlos por frecuencia decreciente. Se han señalado con un asterisco los defectos cuya frecuencia ha disminuido de forma estadísticamente significativa, y con dos asteriscos aquellos cuya frecuencia ha aumentado significativamente con el tiempo. Para hacer posible la comparación de los datos, se ha incluido el intervalo de confianza de la frecuencia al 95%, de modo que se puede considerar que existen diferencias estadísticamente significativas entre 2 frecuencias si sus intervalos de confianza no se solapan. Entre los defectos seleccionados, los más frecuentes en 2009 siguen siendo las *cardiopatías congénitas y anomalías de los grandes vasos* (con una frecuencia de 14,69 por cada 10.000 nacimientos en 2009), el *hipospadias*, el *síndrome de Down* y los *angiomas y nevus cutáneos*. Se ha observado un descenso estadísticamente

TABLA 4

FRECUENCIA GLOBAL DE 33 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA, EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2008 Y 2009

	1980-1985			*1986-2008*			*2009*		
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)	3.352	16,11	(15,57-16,66)	144	14,69	(12,39-17,19)
Hipospadias *	692	18,10	(16,77-19,47)	3.002	14,43	(13,92-14,95)	103	10,51	(8,58-12,63)
Síndrome de Down *	565	14,78	(13,58-16,02)	2.117	10,17	(9,75-10,61)	71	7,24	(5,66-9,03)
Angiomas cutáneos *	501	13,10	(11,98-14,27)	1.815	8,72	(8,33-9,13)	61	6,22	(4,76-7,88)
Nevus *	404	10,57	(9,56-11,62)	1.239	5,95	(5,63-6,29)	54	5,51	(4,14-7,08)
Apéndice preauricular *	481	12,58	(11,48-13,73)	1.905	9,16	(8,75-9,57)	52	5,30	(3,96-6,84)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial (5º dedo) *	275	7,19	(6,37-8,07)	1.102	5,30	(4,99-5,61)	46	4,69	(3,43-6,15)
Reducción de extremidades *	272	7,11	(6,29-7,98)	1.155	5,55	(5,24-5,88)	41	4,18	(3,00-5,56)
Micrognatia o retrognatia *	246	6,43	(5,65-7,26)	1.174	5,64	(5,32-5,97)	37	3,77	(2,66-5,09)
Labio leporino±fisura paladar *	248	6,49	(5,70-7,32)	1.038	4,99	(4,69-5,30)	35	3,57	(2,49-4,85)
Sindactilia *	301	7,87	(7,01-8,79)	897	4,31	(4,03-4,60)	29	2,96	(1,98-4,13)
Fisura del paladar *	199	5,20	(4,51-5,95)	882	4,24	(3,96-4,52)	27	2,75	(1,81-3,89)
Anotia/Microtia (b)	68	1,78	(1,38-2,23)	285	1,37	(1,22-1,53)	23	2,35	(1,49-3,40)
Pie zambo mayor (a) *	208	5,44	(4,73-6,20)	989	4,75	(4,46-5,05)	21	2,14	(1,32-3,16)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial (1º dedo)	90	2,35	(1,89-2,86)	530	2,55	(2,33-2,77)	20	2,04	(1,25-3,15)
Hidrocefalia *	148	3,87	(3,27-4,52)	739	3,55	(3,30-3,81)	17	1,73	(1,01-2,78)
Atresia/estenosis de esófago *	88	2,30	(1,85-2,81)	385	1,85	(1,67-2,04)	13	1,33	(0,71-2,27)
Agenesia renal unilateral **	22	0,58	(0,36-0,84)	247	1,19	(1,04-1,34)	12	1,22	(0,63-2,14)
Otras malposiciones mayores del pie (a) *	168	4,39	(3,75-5,08)	457	2,20	(2,00-2,40)	12	1,22	(0,63-2,14)
Anoftalmía o microftalmía *	94	2,46	(1,99-2,98)	314	1,51	(1,35-1,68)	11	1,12	(0,56-2,01)
Displasia renal	34	0,89	(0,62-1,21)	193	0,93	(0,80-1,06)	10	1,02	(0,49-1,88)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	37	0,97	(0,68-1,30)	218	1,05	(0,91-1,19)	10	1,02	(0,49-1,88)
Hernia o agenesia diafragmática *	107	2,80	(2,29-3,35)	307	1,48	(1,32-1,65)	9	0,92	(0,42-1,74)
Atresia/estenosis de ano/recto *	97	2,54	(2,06-3,07)	426	2,05	(1,86-2,25)	8	0,82	(0,35-1,61)
Genitales ambiguos *	41	1,07	(0,77-1,43)	143	0,69	(0,58-0,80)	8	0,82	(0,35-1,61)
Microcefalia *	81	2,12	(1,68-2,60)	328	1,58	(1,41-1,75)	8	0,82	(0,35-1,61)
Gastrosquisis	21	0,55	(0,34-0,81)	93	0,45	(0,36-0,54)	7	0,71	(0,29-1,47)
Espina bífida *	181	4,73	(4,07-5,45)	477	2,29	(2,09-2,50)	5	0,51	(0,17-1,19)
Onfalocele *	65	1,70	(1,31-2,14)	174	0,84	(0,72-0,97)	5	0,51	(0,17-1,19)
Defecto de la pared corporal (c) *	13	0,34	(0,18-0,58)	24	0,12	(0,07-0,17)	1	0,10	(0,00-0,57)
Encefalocele *	49	1,28	(0,95-1,67)	90	0,43	(0,35-0,53)	1	0,10	(0,00-0,57)
Agenesia renal bilateral *	22	0,58	(0,36-0,84)	65	0,31	(0,24-0,39)	0	0,00	(0,00-0,35)
Anencefalia *	178	4,65	(4,00-5,36)	151	0,73	(0,61-0,85)	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.

significativo de la frecuencia de 26 de los 33 defectos incluidos en la Tabla 4, que es atribuible al impacto, directo (tras el diagnóstico prenatal del defecto en cuestión) o indirecto (tras el diagnóstico de otras alteraciones a las que se asocia el defecto estudiado, y que son más fácilmente detectables intraútero) de la interrupción de la gestación en una cierta proporción de casos. Un ejemplo de impacto indirecto del diagnóstico de defectos asociados, es el descenso observado para *anoftalmía/microftalmía*[19], ya que se trata de un defecto difícil de diagnosticar prenatalmente, pero que se asocia en un gran número de casos a otras alteraciones del desarrollo prenatal, lo que aumenta la probabilidad de IVE en tales casos. Llama la atención el descenso

de la frecuencia de defectos como la *anencefalia*, que presenta una frecuencia basal relativamente elevada, y de la que en la actualidad no se registran ya casos entre los recién nacidos, cuando por el volumen de nacimientos controlados por el ECEMC, se esperaría que en 2009 hubieran nacido 46 casos.

Los únicos incrementos registrados corresponden a las *cardiopatías y anomalías de los grandes vasos*, y la *agenesia renal unilateral*. En ambos casos, el incremento es debido a la mejora y uso generalizado de las técnicas diagnósticas pre y postnatales, que facilitan el diagnóstico de casos que antes, si se llegaban a detectar, ello ocurría mucho después del nacimiento, a veces de forma fortuita, incluso en el momento de realizar la autopsia a adultos.

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

Para este tipo de análisis, ya habitual en este informe anual, se han seleccionado 16 defectos cuya frecuencia basal es relativamente elevada, o que conllevan una morbi-mortalidad considerable. Precisamente por alguno de estos dos motivos, o por ambos, son defectos que también están sometidos a una especial vigilancia en otros programas de todo el mundo, y tanto en el ECEMC como en varios de esos otros programas se lleva a cabo una vigilancia trimestral de sus frecuencias, para detectar lo antes posible las eventuales variaciones.

En la serie de **GRAFICAS-1** se ha representado la distribución anual de la frecuencia de esos 16 defectos, considerando como un único punto inicial el período basal (1980-1985), durante el cual se registró en el ECEMC la frecuencia basal de los distintos DC (que sirve de referencia), como se ha explicado en el apartado de Métodos de este capítulo. Con la única excepción del síndrome de Down, para cada uno de esos defectos, aparecen representadas en una sola gráfica con distintos trazos: la distribución anual del *total de casos*, la de los casos *aislados* (que sólo presentan el defecto en cuestión) y la de los *asociados o polimalformados* (casos en los que el defecto estudiado se asocia a otras alteraciones del desarrollo prenatal, sin que se haya identificado ningún síndrome conocido). Para el síndrome de Down, lo que se ha representado es la distribución del total de casos y, en trazos independientes, las distribuciones de ese total en dos grupos de edad materna: madres con menos de 35 años, y madres con más de 34 años. Debajo de cada gráfica se detallan los resultados significativos del *análisis de regresión lineal*.

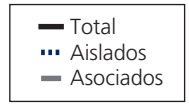
Como se puede observar en las Gráficas-1, todas las tendencias significativas han sido de descenso. Sin tener en cuenta el tipo de presentación clínica del defecto, sino considerando el total de casos, el descenso es significativo para 13 de los 16 defectos estudiados. Para 8 de los 13 defectos el descenso significativo afecta tanto al grupo de casos con el defecto aislado, como a los asociados a otros DC, y en el caso del síndrome de Down la disminución del número de casos es significativa en los dos grupos de edad materna considerados. Tales descensos se considera que son atribuibles, en su mayoría, al impacto directo o indirecto de la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que se diagnostica el defecto en cuestión, u otros a los que éste se asocie.

Teniendo en cuenta el valor absoluto de la pendiente de la recta a la cual se ajusta cada distribución ("b", que aparece bajo las Gráficas-1), se tiene una estimación de la intensidad de los descensos. El mayor descenso global se ha observado en el *síndrome de Down* (b= -0,38 por 10.000), del que se han registrado un promedio de 3,8 casos menos cada año por cada 100.000 nacimientos. Ese promedio es bastante superior en el grupo de madres de más de 34 años, entre las que cada año nacen 23,7 casos menos por cada 100.000 nacimientos. Este resultado es el que cabía esperar, puesto que la relación del síndrome de Down con las edades maternas avanzadas se conoce desde hace décadas, y por ello se han diseñado planes especialmente destinados a la detección prenatal del síndrome, considerando como población diana precisamente las madres más añosas. En los estratos de edad más joven, hay otro tipo de estrategias, como el cribado bioquímico y, cada vez más, la valoración de los marcadores ecográficos del síndrome. Estas estrategias, en conjunto, dan lugar también a un descenso medio anual de 1,8 casos menos por cada 100.000 nacimientos, y que es significativo en muchas Comunidades Autónomas[20].

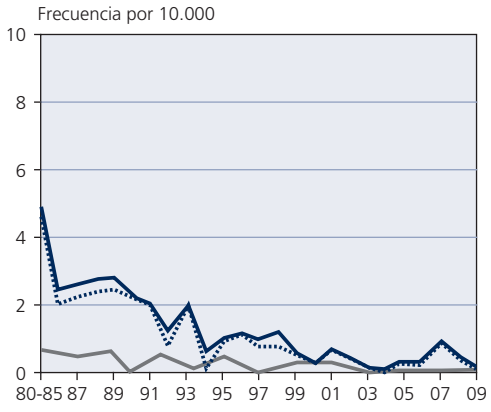
Como se puede apreciar en las Gráficas-1, y teniendo en cuenta el resultado estadísticamente significativo que se deriva del valor de $\chi^2_{DESV.}$ que se ha observado para algunos defectos (*anencefalia*, *hidrocefalia*, *hernia diafragmática*, e *hipospadias)*, la disminución de su frecuencia no ha seguido un modelo lineal, sino que se desvía significativamente del mismo. En el caso de la *anencefalia*, poco después de la aprobación de las IVE por DC en España, en 1985, su frecuencia comenzó a caer de forma muy pronunciada, de modo que a partir

GRÁFICAS 1

ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERIODO ESTUDIADO: 1980 - 2009



ANENCEFALIA

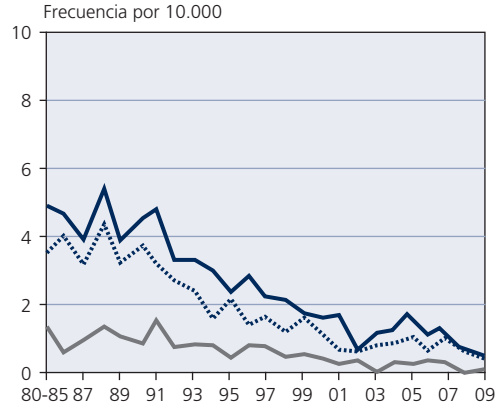


Aislada: χ^2Tend= 311,23 p< 0,000001 b(0/000)= -0,15
χ^2Desv= 150,29 p< 0,000001

Asociada: χ^2Tend= 21,96 p= 0,000003 b(0/000)= -0,01

Total: χ^2Tend= 335,57 p< 0,000001 b(0/000)= -0,17
χ^2Desv= 149,26 p< 0,000001

ESPINA BÍFIDA

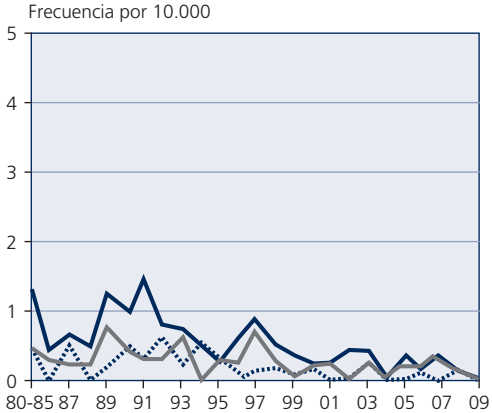


Aislada: χ^2Tend= 158,68 p< 0,000001 b(0/000)= -0,14

Asociada: χ^2Tend= 36,44 p< 0,000001 b(0/000)= -0,03

Total: χ^2Tend= 208,79 p< 0,000001 b(0/000)= -0,19

ENCEFALOCELE

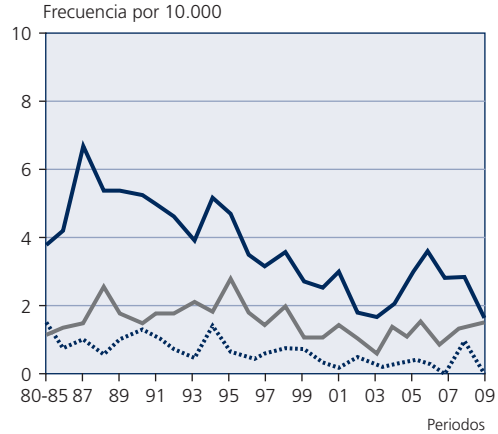


Aislado: χ^2Tend= 19,87 p= 0,000008 b(0/000)= -0,02

Asociado: χ^2Tend= 21,65 p= 0,000003 b(0/000)= -0,02

Total: χ^2Tend= 63,29 p< 0,000001 b(0/000)= -0,05

HIDROCEFALIA



Aislada: χ^2Tend= 42,21 p< 0,000001 b(0/000)= -0,04

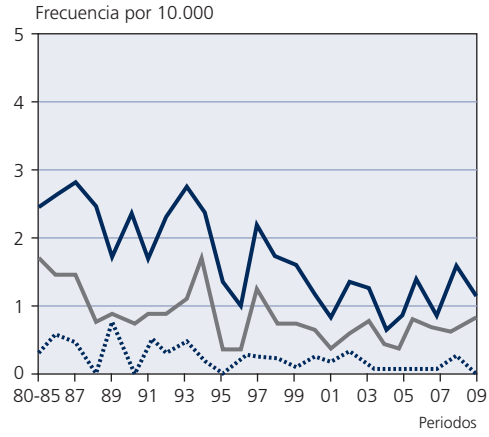
Asociada: χ^2Desv= 37,20 p= 0,03 b(0/000)= -0,01

Total: χ^2Tend= 50,16 p< 0,000001 b(0/000)= -0,11
χ^2Desv= 46,55 p= 0,003

GRÁFICAS 1 (continuación)

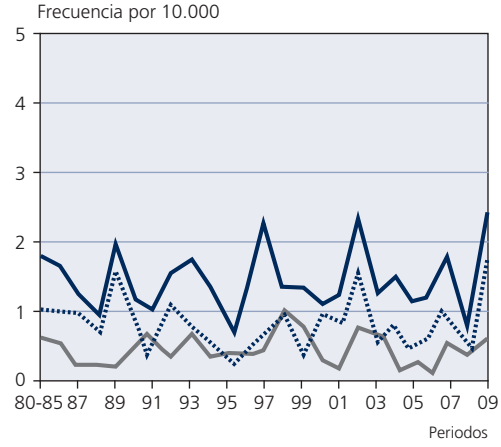
ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERIODO ESTUDIADO: 1980 - 2009

ANOFTALMÍA / MICROFTALMÍA



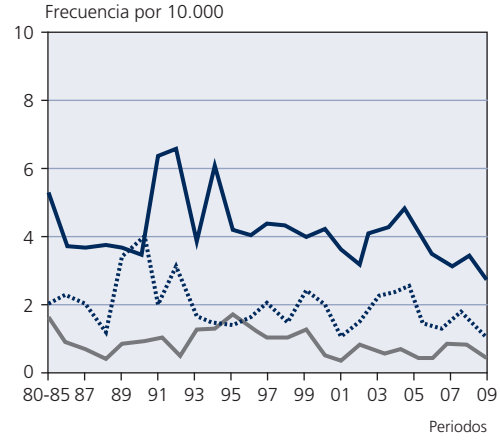
Asociada: χ^2Tend= 25,89 p< 0,000001 b(0/000)= -0,04
Total: χ^2Tend= 41,93 p< 0,000001 b(0/000)= -0,07

ANOTIA / MICROTIA



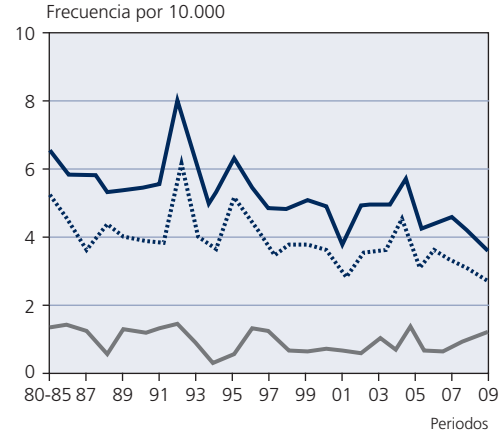
Resultados estadísticamente no significativos

FISURA DEL PALADAR



Aislada: χ^2Tend= 5,60 p= 0,02 b(0/000)= -0,03
χ^2Desv= 44,26 p= 0,005
Asociada: χ^2Tend= 4,18 p= 0,04 b(0/000)= -0,02
Total: χ^2Tend= 17,05 p< 0,00004 b(0/000)= -0,07

LABIO LEPORINO ± F.PALADAR

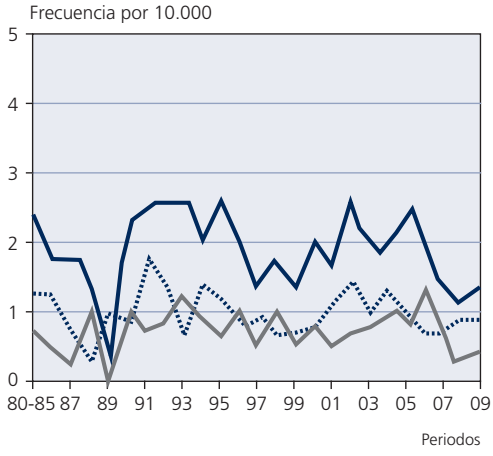


Aislado: χ^2Tend= 16,01 p= 0,00006 b(0/000)= -0,06
Asociado: χ^2Tend= 11,71 p= 0,0006 b(0/000)= -0,03
Total: χ^2Tend= 34,62 p< 0,000001 b(0/000)= -0,11

GRÁFICAS 1 (continuación)

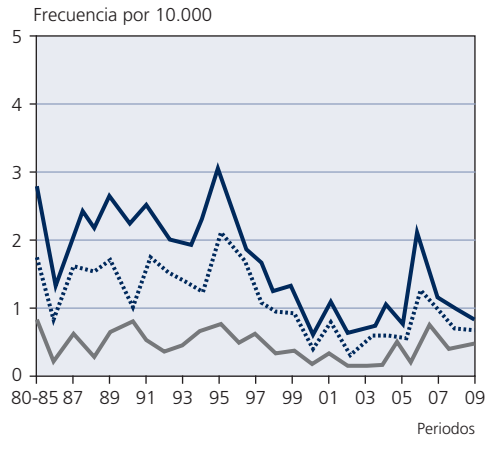
ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERIODO ESTUDIADO: 1980 - 2009

ATRESIA/ESTENOSIS DE ESÓFAGO



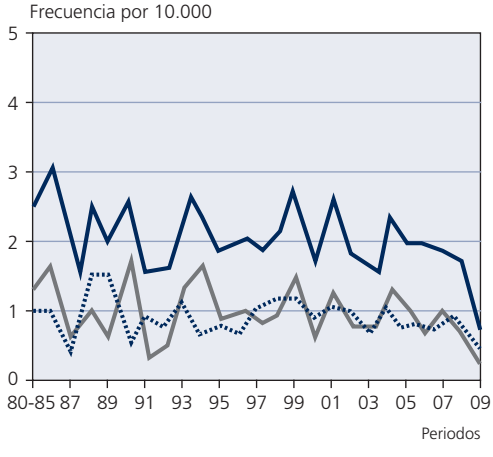
Resultados estadísticamente no significativos.

HERNIA DIAFRAGMÁTICA



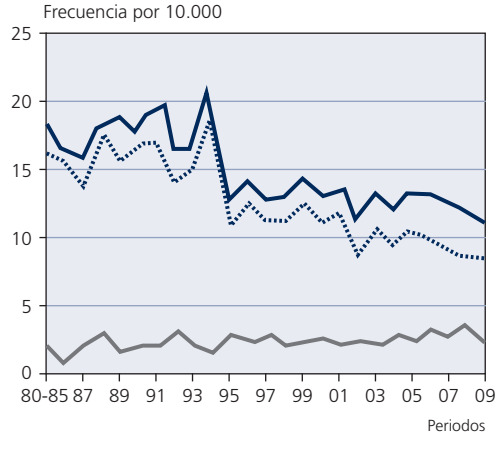
Aislada: χ^2Tend= 42,87 p< 0,000001 b(0/000)= -0,05
Asociada: χ^2Tend= 17,24 p= 0,00003 b(0/000)= -0,02
Total: χ^2Tend= 61,03 p< 0,000001 b(0/000)= -0,08
χ^2Desv= 40,25 p= 0,01

ATRESIA/ESTENOSIS DE ANO/RECTO



Asociada: χ^2Tend= 5,93 p= 0,01 b(0/000)= -0,02
Total: χ^2Tend= 7,64 p= 0,006 b(0/000)= -0,03

HIPOSPADIAS

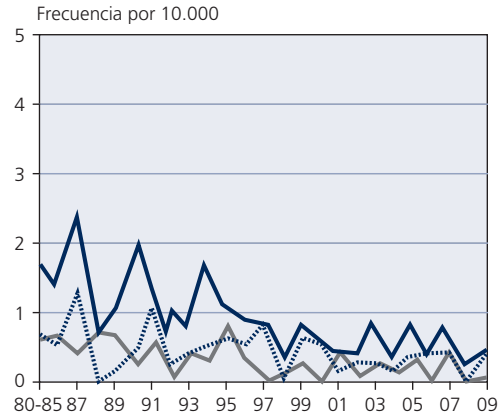


Aislado: χ^2Tend= 141,34 p< 0,000001 b(0/000)= -0,35
χ^2Desv= 41,34 p= 0,01
Total: χ^2Tend= 119,56 p< 0,000001 b(0/000)= -0,34
χ^2Desv= 43,31 p= 0,006

GRÁFICAS 1 (continuación)

ANÁLISIS SECULAR DE LA FRECUENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERIODO ESTUDIADO: 1980 - 2009

ONFALOCELE

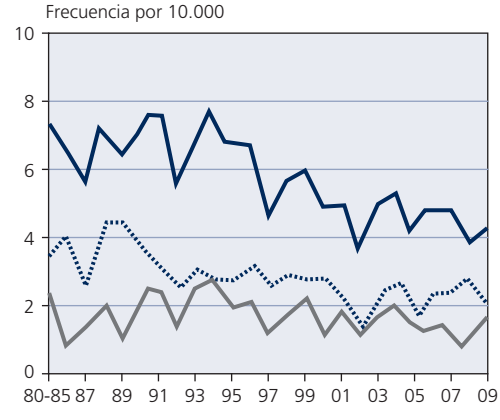


Aislado: χ^2Tend= 13,11 p= 0,0003 b(0/000)= -0,02
Asociado: χ^2Tend= 27,42 p< 0,000001 b(0/000)= -0,02
Total: χ^2Tend= 47,34 p< 0,000001 b(0/000)= -0,05

GASTROSQUISIS

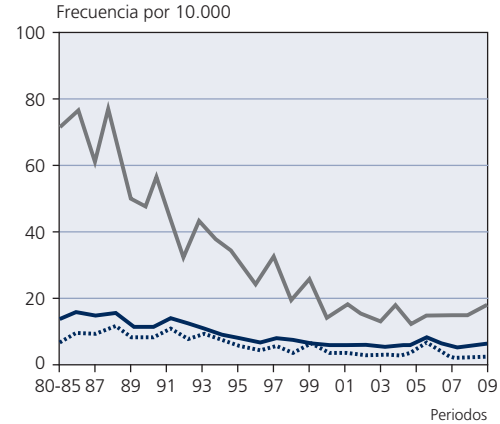
Resultados estadísticamente no significativos.

REDUCCIÓN DE EXTREMIDADES



Aislada: χ^2Tend= 29,08 p< 0,000001 b(0/000)= -0,07
Asociada: χ^2Tend= 8,88 p= 0,003 b(0/000)= -0,03
Total: χ^2Tend= 52,46 p< 0,000001 b(0/000)= -0,14

SINDROME DE DOWN POR EDAD MATERNA



EM < 35 años: χ^2Tend= 56,47 p< 0,000001 b(0/000)= -0,18
χ^2Desv= 37,11 p= 0,03
EM > 34 años: χ^2Tend= 455,62 p< 0,000001 b(0/000)= -2,37
χ^2Desv= 109,25 p< 0,000001
Total: χ^2Tend= 206,82 p< 0,000001 b(0/000)= -0,38

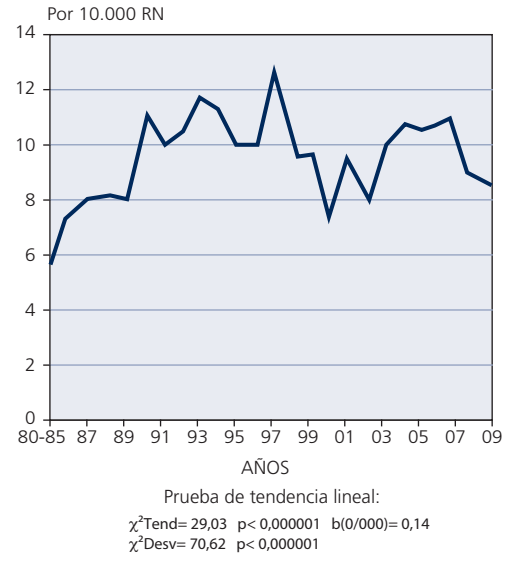
de 1991 el nacimiento de un niño con anencefalia se ha convertido en un hecho bastante excepcional. Efectivamente, se trata de un defecto que se detecta bien ecográficamente, incluso en etapas muy precoces de la gestación y, dado que los fetos afectados no tienen posibilidad de supervivencia postnatal, más allá de unas pocas horas, o a lo más algún día, la interrupción de la gestación es la opción mayoritaria. La evolución de la frecuencia de *hidrocefalia* es diferente, ya que se registró un incremento progresivo hasta 1988, y a partir de ahí, con ciertas oscilaciones, ha ido disminuyendo; el incremento inicial es debido a que en esos años se desarrollaron mucho las técnicas de diagnóstico prenatal, y su aplicación se fue haciendo cada vez más usual y generalizada, lo que tuvo como resultado el diagnóstico de un número cada vez mayor de casos, en unos años en los que las IVE todavía no tenían mucho impacto sobre la frecuencia neonatal; a partir de 1988 se empieza a medir un impacto de las IVE que supera al efecto del incremento en el número de casos diagnosticados de hidrocefalia y, como resultado, la frecuencia global comienza a disminuir. En el caso de la *hernia diafragmática*, la evolución secular ha sido globalmente decreciente, aunque con oscilaciones, que son las que motivan la desviación de la linealidad, con un período inicial variable pero más bien estable (hasta 1995), un descenso posterior, un repunte en 2007, y un descenso hasta 2009; los cambios más notables observados a lo largo del tiempo ya fueron analizados en su momento, sin que se encontrara una correlación de los mismos con variaciones de los posibles factores causales. Por lo que se refiere al *hipospadias*, la distribución anual de la frecuencia no ha seguido una evolución lineal, sino que, como se puede apreciar en las Gráficas-1, se mantuvo estable hasta 1995, descendió de forma súbita en 1996, y después ha seguido la tónica de estabilidad, dentro del nivel inferior de frecuencia en el que se situó a partir de 1996; aunque se analizaron escrupulosamente las posibles causas del descenso de la frecuencia, no se encontró una explicación para el mismo[21].

Viendo la evolución más reciente de las frecuencias de los defectos seleccionados, puede llamar la atención el incremento de la *anotia/microtia* observado en 2009. Sin embargo, la frecuencia registrada para este defecto el pasado año no difiere de forma estadísticamente significativa de la frecuencia basal del mismo, siendo únicamente superior a la observada en el año 1995, año en el que se registró una frecuencia significativamente inferior a la basal. No obstante, se mantendrá este defecto bajo especial vigilancia en los próximos meses.

Como se ha podido comprobar, la evolución de frecuencia al nacimiento de la mayoría de los defectos

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



analizados ha sido decreciente. Sin embargo, hay otros que escapan a dicha tendencia, y su frecuencia ha aumentado progresivamente a lo largo del tiempo. Ese incremento secular se debe a la mejora paulatina en las posibilidades de detección, tanto prenatales como en los recién nacidos, y a la generalización del uso de las técnicas que se han ido poniendo a punto. Son paradigma de esa evolución creciente de la frecuencia, los *defectos congénitos cardiovasculares* (Gráfica 2) y los *defectos renales (excluyendo la agenesia renal bilateral) y de la vía urinaria* (Gráfica 3). En ambos casos se observa una distribución creciente que alcanza un máximo a principios de los años 90, y posteriormente se ha mantenido más o menos estable, aunque con lógicas oscilaciones. Esa estabilización es el resultado del impacto de las IVE, que contrarresta el incremento del número de casos en los que se detectan esos defectos como consecuencia de la mejora en las posibilidades diagnósticas.

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

Mediante este tipo de análisis, se ha estudiado la distribución temporal de la frecuencia en cada una de las Comunidades Autónomas, y se ha podido realizar la comparación entre las frecuencias registradas en las distintas circunscripciones autonómicas, comprobando así si la distribución geográfica ha sido homogénea en los períodos estudiados. Todo ello puede poner de manifiesto diferencias geográficas que es útil conocer, tanto para la investigación de los posibles factores o agentes causales, como para el diseño de planes o estrategias preventivas locales o más globales, y para la planificación de los recursos.

Como viene siendo habitual, se han seleccionado 18 DC para este tipo de análisis, y los datos aparecen dispuestos en 6 tablas (Tablas 5 a 10), que incluyen 3 defectos cada una, figurando para cada defecto la frecuencia registrada en cada uno de los 3 períodos de tiempo analizados, en cada Autonomía y en el total del ECEMC.

El análisis témporo-espacial se ha llevado a cabo mediante la aplicación de dos tipos de pruebas estadísticas: la *prueba de tendencia lineal* y la *prueba de homogeneidad geográfica*. La prueba de tendencia lineal ha permitido estudiar la distribución temporal de la frecuencia en cada Comunidad y en el total del ECEMC (análisis horizontal de los datos que figuran en las Tablas 5 a 10), y los resultados estadísticamente significativos aparecen señalados con asteriscos a la derecha de la frecuencia registrada en 2009. La prueba de homogeneidad geográfica se ha aplicado para realizar la comparación de las frecuencias registradas en las distintas circunscripciones en cada período (análisis vertical de los datos de las Tablas 5 a 10), 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.

En relación con las **frecuencias globales de cada defecto**, que figuran en la parte inferior de las Tablas 5 a 10, no ha habido ningún incremento estadísticamente significativo y, sin embargo, sí ha descendido de forma significativa la frecuencia de 16 de los 18 defectos analizados: *anencefalia, espina bífida, encefalocele, hidrocefalia, anoftalmía/microftalmía, 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*. Tales descensos son consecuencia de la interrupción de una cierta proporción de gestaciones tras el diagnóstico prenatal de estas alteraciones u otras a las que se asocian, salvo en el caso del hipospadias, cuya distribución temporal ya ha sido comentada. En este análisis se ha detectado un descenso global de la frecuencia de atresia/estenosis de esófago, que no 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 ha sufrido oscilaciones a lo largo del tiempo, que impiden detectar una tendencia clara si los datos se fragmentan demasiado, mientras que al agruparlos en períodos más amplios los resultados pueden hacerse estadísticamente significativos.

Por lo que se refiere al **análisis temporal por Comunidades Autónomas**, como se puede apreciar en las Tablas 5 a 10, el descenso global que se ha podido detectar para la mayoría de los defectos estudiados, es también patente y significativo en muchas Autonomías. Sin embargo, se han detectado incrementos estadísticamente significativos en Baleares para: *anotia/microtia* (Tabla 6), *hernia diafragmática* (Tabla 7) y *gastrosquisis* (Tabla 9).

- El incremento de *anotia/microtia* en las Islas Baleares (Tabla 6), es atribuible al nacimiento de 3 casos en 2009, que presentan el defecto aislado y que proceden de 2 hospitales, de Manacor

TABLA 5

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

	Anencefalia			*Espina bífida*			*Encefalocele*		
AUTONOMÍA	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*
Andalucía	4,54	0,76	0,00*	3,78	2,50	0,00*	1,01	0,42	0,00
Aragón	-	0,62	0,00	-	2,19	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	3,89	0,25	0,00*	1,94	0,98	0,00	1,94	0,00	0,00*
Islas Baleares (a)	0,00	0,00	0,00	13,42	1,22	2,65*	0,00	0,00	0,00
Canarias (b)	0,00	0,00	0,00	3,21	2,08	2,83	6,43	0,28	0,00*
Cantabria	-	0,00	0,00	-	1,75	0,00	-	0,19	0,00
Castilla-La Mancha	5,08	1,10	0,00*	4,14	2,55	0,81*	1,32	0,55	0,00*
Castilla y León	4,36	1,19	0,00*	4,76	2,44	0,00*	1,39	0,48	0,00*
Cataluña	5,61	0,44	0,00*	5,89	1,90	0,00*	1,68	0,24	0,00*
Comunidad Valenciana	3,54	0,42	0,00*	2,53	1,67	0,00	0,51	0,48	0,75
Extremadura	1,89	0,99	0,00	2,84	1,26	0,00	0,95	0,27	0,00
Galicia	4,28	0,89	0,00*	5,99	2,85	0,00*	1,71	0,36	0,00*
La Rioja	6,28	0,33	0,00*	5,49	0,98	0,00*	0,78	0,33	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	0,90	0,00*	3,21	2,13	0,00	1,60	0,67	0,00
Región de Murcia	7,08	0,87	0,00*	8,85	3,52	0,74*	1,77	0,62	0,00
Comunidad Foral de Navarra	3,85	0,31	- *	7,07	1,53	- *	0,64	0,92	-
País Vasco	5,05	0,51	0,00*	4,27	2,55	2,91	0,78	0,34	0,00
Andorra	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	**4,65**	**0,73**	**0,00***	**4,73**	**2,29**	**0,51***	**1,28**	**0,43**	**0,10***
Chi^2(k-1):	8,53	31,98	0,00	18,58	37,77	14,50	11,50	5,38	6,39
p<0,05:	–	+	–	–	+	–	–	–	–

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
(a): En 2009, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.
(b): En 2009, 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 PERIODOS DE TIEMPO

	Hidrocefalia			*Anoftalmia o Microftalmía*			*Anotia/Microtia (c)*		
AUTONOMÍA	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*
Andalucía	4,28	3,14	1,66	2,52	1,19	1,66	1,51	1,27	3,32
Aragón	-	3,44	0,00	-	1,25	0,00	-	2,19	4,76
Principado de Asturias	3,89	3,68	5,73	1,94	1,23	0,00	0,00	0,74	0,00
Islas Baleares (a)	4,47	2,84	0,00	0,00	0,41	2,65	0,00	1,62	7,96**
Canarias (b)	3,21	5,26	2,83	6,43	1,80	0,00	0,00	0,97	0,00
Cantabria	-	3,12	0,00	-	0,58	0,00	-	1,36	0,00
Castilla-La Mancha	2,64	4,20	4,07	2,82	1,77	4,88	1,69	1,61	1,63
Castilla y León	3,57	4,64	1,25	4,17	2,85	0,00	2,38	1,43	3,75
Cataluña	4,21	3,85	2,79	0,84	0,83	0,00	2,24	1,22	2,79
Comunidad Valenciana	3,04	3,09	1,51	3,54	1,37	0,75*	1,01	1,07	0,75
Extremadura	3,78	3,07	0,00	5,67	1,26	0,00*	1,89	1,35	0,00
Galicia	4,50	2,32	5,76	1,28	1,43	0,00	1,50	1,25	2,88
La Rioja	3,92	0,98	0,00	0,78	0,00	0,00	0,78	1,31	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	3,82	0,00	4,01	2,08	0,00*	1,60	1,12	2,84
Región de Murcia	2,66	3,23	0,00	0,00	1,86	0,74	2,66	1,74	2,96
Comunidad Foral de Navarra	3,85	3,05	-	3,21	0,92	-	2,57	1,53	-
País Vasco	4,47	3,48	0,00	1,36	1,02	0,00	1,94	1,61	0,00
Andorra	-	5,01	-	-	0,00	-	-	2,51	-
Total:	**3,87**	**3,55**	**1,73***	**2,46**	**1,51**	**1,12***	**1,78**	**1,37**	**2,35**
Chi^2(k-1):	4,85	30,56	15,50	30,25	49,18	21,76	6,24	10,65	12,42
p<0,05:	–	+	–	+	+	–	–	–	–

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
**: Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.
(a): En 2009, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.
(b): En 2009, 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 PERIODOS DE TIEMPO

	Fisura Paladar			*Labio leporino ± fisura paladar*			*Hernia Diafragmática*		
AUTONOMÍA	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*
Andalucía	3,78	4,41	1,66	8,06	4,16	4,15*	2,52	1,23	0,83
Aragón	-	4,37	0,00	-	3,75	0,00	-	0,94	0,00
Principado de Asturias	1,94	5,65	5,73	5,83	5,89	5,73	9,72	1,23	0,00*
Islas Baleares (a)	0,00	6,09	0,00	4,47	3,25	5,31	0,00	0,00	2,65**
Canarias (b)	3,21	3,88	2,83	9,64	5,40	5,67	3,21	1,66	0,00
Cantabria	-	4,09	0,00	-	6,24	0,00	-	0,58	0,00
Castilla-La Mancha	7,16	4,83	4,07*	4,52	5,45	0,81	2,82	1,41	0,00*
Castilla y León	3,77	4,28	1,25	8,33	5,53	2,50*	3,77	2,32	0,00*
Cataluña	3,93	4,97	3,71	8,14	5,21	6,50	1,96	1,90	1,86
Comunidad Valenciana	4,05	3,27	3,77	3,54	4,22	3,02	2,02	0,89	0,75
Extremadura	6,62	5,14	1,85	5,67	5,05	0,00	3,78	1,44	0,00*
Galicia	6,64	3,56	5,76*	5,14	4,46	0,00	1,93	1,69	2,88
La Rioja	7,06	1,97	0,00*	5,49	4,59	0,00	3,92	1,31	0,00
Comunidad de Madrid	4,41	2,97	0,00	7,22	5,22	2,84	2,01	0,95	2,84
Región de Murcia	5,31	4,18	3,71	7,97	5,63	5,19	2,66	1,86	0,74
Comunidad Foral de Navarra	3,21	3,97	-	7,07	3,97	-	5,78	2,14	- *
País Vasco	6,61	4,59	0,00	6,22	4,50	8,72	2,14	1,53	2,91
Andorra	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	**5,20**	**4,24**	**2,75***	**6,49**	**4,99**	**3,57***	**2,80**	**1,48**	**0,92***
Chi^2(k-1):	18,04	27,17	8,97	14,48	18,69	14,61	21,11	30,60	9,87
p<0,05:	–	–	–	–	–	–	–	+	–

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
**: Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.
(a): En 2009, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.
(b): En 2009, 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 PERIODOS DE TIEMPO

	Atresia/estenosis de esófago			*Atresia/estenosis de ano/recto*			*Agenesia renal bilateral*		
AUTONOMÍA	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*
Andalucía	3,78	1,70	0,83*	2,77	2,21	0,83	0,00	0,21	0,00
Aragón	-	1,87	0,00	-	0,62	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	1,94	2,95	5,73	7,77	1,47	0,00*	1,94	0,49	0,00
Islas Baleares (a)	4,47	2,44	2,65	8,95	2,44	2,65	0,00	0,00	0,00
Canarias (b)	12,85	3,32	2,83*	0,00	2,35	2,83	0,00	0,14	0,00
Cantabria	-	1,75	0,00	-	0,78	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha	1,88	2,28	0,81	3,01	1,96	2,44	0,19	0,31	0,00
Castilla y León	2,58	2,02	0,00	2,38	2,32	0,00	0,99	0,65	0,00
Cataluña	2,81	1,41	0,93	2,81	2,00	0,00	1,12	0,39	0,00
Comunidad Valenciana	1,52	1,13	2,26	1,01	1,49	0,75	0,51	0,18	0,00
Extremadura	0,95	2,17	0,00	1,89	2,71	0,00	0,95	0,36	0,00
Galicia	1,28	2,23	5,76	2,78	2,85	0,00	0,43	0,18	0,00
La Rioja	0,78	0,98	0,00	7,06	0,66	0,00*	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	2,81	1,46	0,00	0,40	1,63	0,00	0,00	0,28	0,00
Región de Murcia	0,89	1,78	0,74	2,66	2,44	0,00	0,89	0,50	0,00
Comunidad Foral de Navarra	4,50	1,83	-	2,57	2,14	-	0,64	0,61	-
País Vasco	1,55	1,70	2,91	1,55	2,12	2,91	0,78	0,17	0,00
Andorra	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	**2,30**	**1,85**	**1,33***	**2,54**	**2,05**	**0,82***	**0,58**	**0,31**	**0,00***
Chi^2(k-1):	30,81	25,96	13,95	29,52	24,97	13,20	11,56	19,07	0,00
p<0,05:	+	–	–	+	–	–	–	–	–

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
(a): En 2009, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.
(b): En 2009, 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 PERIODOS DE TIEMPO

	Onfalocele			*Gastrosquisis*			*Defecto de pared corporal (c)*		
AUTONOMÍA	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*
Andalucía	0,50	0,93	0,00	1,26	0,34	0,00*	0,50	0,04	0,00*
Aragón	-	1,25	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	0,00	0,74	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	2,65**	4,47	0,00	0,00*
Canarias (b)	0,00	0,83	0,00	0,00	2,63	0,00	0,00	0,00	0,00
Cantabria	-	0,58	0,00	-	0,39	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha	2,45	0,86	2,44	0,38	0,43	0,81	0,19	0,16	0,00
Castilla y León	2,58	1,07	1,25*	0,40	0,30	1,25	0,40	0,18	0,00
Cataluña	0,28	0,58	0,00	0,56	0,34	0,93	0,00	0,19	0,93
Comunidad Valenciana	0,00	0,65	0,00	0,51	0,00	0,75	0,00	0,00	0,00
Extremadura	1,89	1,53	1,85	0,00	0,54	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia	1,93	0,98	0,00	0,64	0,62	0,00	0,21	0,27	0,00
La Rioja	3,14	0,33	0,00*	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	1,20	0,73	0,00	0,00	0,22	0,00	0,00	0,28	0,00
Región de Murcia	2,66	0,95	0,00*	0,00	0,70	1,48	0,00	0,17	0,00
Comunidad Foral de Navarra	1,28	0,92	-	1,28	0,00	- *	0,64	0,00	-
País Vasco	2,53	0,42	0,00*	0,58	0,59	0,00	0,78	0,00	0,00*
Andorra	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	**1,70**	**0,84**	**0,51***	**0,55**	**0,45**	**0,71**	**0,34**	**0,12**	**0,10***
Chi^2(k-1):	21,66	17,80	15,44	11,16	101,09	6,11	19,99	18,07	8,10
p<0,05:	–	–	–	–	+	–	–	–	–

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
**: Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.
(a): En 2009, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.
(b): En 2009, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.
(c): Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".
Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

TABLA 10

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

	Reducción de extremidades			*Síndrome de Down*			*Hipospadias*		
AUTONOMÍA	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*	*1980-1985*	*1986-2008*	*2009*
Andalucía	6,80	5,05	4,15	15,37	12,18	9,96	12,35	14,18	6,64
Aragón	-	5,00	0,00	-	9,37	9,51	-	7,50	0,00
Principado de Asturias	5,83	6,38	0,00	23,32	11,05	0,00*	33,04	16,45	22,91
Islas Baleares (a)	8,95	1,22	10,61	4,47	9,75	10,61	22,37	19,09	7,96
Canarias (b)	12,85	5,95	2,83	12,85	8,45	14,16	16,07	7,62	0,00*
Cantabria	-	5,07	0,00	-	9,94	0,00	-	27,10	0,00
Castilla-La Mancha	7,34	6,79	6,51	15,63	11,77	8,95*	19,02	15,73	9,76*
Castilla y León	5,95	8,02	2,50	14,68	11,23	7,50*	11,51	14,62	17,51
Cataluña	8,14	5,21	3,71*	16,55	7,99	1,86*	22,44	16,86	14,85*
Comunidad Valenciana	5,57	3,63	6,78	10,63	6,78	2,26*	19,23	10,59	4,52*
Extremadura	0,95	6,22	3,71	15,13	9,65	5,56*	17,02	18,67	9,27
Galicia	8,13	3,83	0,00*	12,63	7,22	2,88*	20,12	13,19	14,39*
La Rioja	11,77	2,63	0,00*	12,55	7,55	0,00	24,32	19,04	15,92
Comunidad de Madrid	5,22	5,67	2,84	16,45	12,12	0,00*	15,65	11,39	8,53
Región de Murcia	7,97	5,38	2,22*	22,13	11,47	14,08	16,82	17,26	15,56
Comunidad Foral de Navarra	8,99	7,93	-	14,78	15,56	-	28,91	13,12	- *
País Vasco	7,19	5,69	5,81	13,60	8,24	8,72*	18,07	7,22	14,53*
Andorra	-	5,01	-	-	0,00	-	-	10,03	-
Total:	**7,11**	**5,55**	**4,18***	**14,78**	**10,17**	**7,24***	**18,10**	**14,43**	**10,51***
Chi^2(k-1):	16,30	62,87	13,42	14,66	89,36	28,29	45,02	212,59	25,99
p<0,05:	–	+	–	–	+	+	+	+	+

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
(a): En 2009, los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Manacor y Palma de Mallorca.
(b): En 2009, los datos de Canarias se refieren exclusivamente a Tenerife.
Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

(Fundación Hospital de Manacor) y Palma de Mallorca (Hospital Son Llatzer), que son los únicos de las islas que participan en el ECEMC. Al revisar escrupulosamente sus historias, no se ha encontrado ningún denominador común que pudiera considerarse relacionado con el defecto específicamente en las Islas Baleares. Por otra parte, la frecuencia registrada en Baleares en 2009 es significativamente inferior a la global del ECEMC en el pasado año, y no difiere significativamente de la registrada con anterioridad en esa Comunidad.

- Los aumentos de la frecuencia de *hernia diafragmática* y de *gastrosquisis* (Tablas 7 y 9) observados también en Baleares, son debidos al nacimiento en el año 2009 de 1 único caso que presenta ambos tipos de defectos dentro de un cuadro de múltiples anomalías. La frecuencia registrada para estos dos defectos en Baleares el pasado año, es significativamente inferior a la global del ECEMC.

En lo que respecta al **análisis de homogeneidad geográfica por períodos**, la tónica general es una tendencia a la homogeneización de las frecuencias, puesto que al comparar las cifras registradas en 2009 para cada defecto en las distintas Comunidades Autónomas, únicamente se ha detectado heterogeneidad geográfica para el *síndrome de Down* y el *hipospadias*, mientras que en períodos previos la distribución geográfica de las frecuencias era menos uniforme.

- En relación con el *síndrome de Down,* se ha podido comprobar que la heterogeneidad observada en 2009 es atribuible a la frecuencia relativamente alta registrada en la Región de Murcia, siendo significativamente superior a la del resto del ECEMC en el pasado año. Al revisar detalladamente las historias de los casos, la mayoría de ellos son hijos de madres añosas, y no se ha encontrado ningún factor común aparente que pudiera hacer pensar en un factor causal circunscrito al área de la Región de Murcia.
- Por lo que se refiere al *hipospadias*, se ha observado que la heterogeneidad geográfica detectada en 2009 viene determinada por la frecuencia relativamente elevada en Castilla y León y el Principado de Asturias el pasado año. De los 14 casos registrados en Castilla y León en 2009, todos son hipospadias balánicos (forma menos grave del defecto), y de los 4 de Asturias, 3 eran balánicos. Todos eran casos aislados, y no se ha encontrado en sus historias ningún indicio de que pudiera existir un factor causal común circunscrito a las dos Comunidades Autónomas. Por otra parte, la frecuencia registrada en estas dos Autonomías en 2009, no difiere significativamente de la registrada en el resto del ECEMC. No obstante, en los próximos meses se mantendrá este hallazgo bajo especial vigilancia.

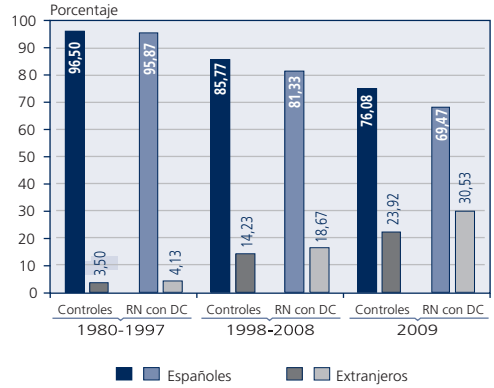
6. *Análisis de la procedencia y etnia de los padres*

Hay que tener en cuenta, por una parte, la evolución de la población en España en las últimas décadas, que ha absorbido una importante fracción de población inmigrante, y por otra parte el mayor riesgo que para defectos congénitos tienen los grupos étnicos foráneos[22], posiblemente motivado por sus características genéticas y socio-culturales y/o una interacción de ambas. Por ello, se viene realizando en el ECEMC una especial vigilancia de la etnia y de la procedencia de los padres, en relación con los defectos congénitos, de la que también se da cumplida cuenta en otro capítulo de este Boletín (págs.: 20-41).

En la Gráfica 4 se ha representado 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 ambos grupos de niños, el *porcentaje de progenitores de procedencia extranjera* ha aumentado a lo largo del tiempo de forma estadísticamente significativa, habiéndose multiplicado por 14,63 entre los controles y por 30,53 entre los casos. El porcentaje registrado entre los controles del ECEMC en 2009 (23,92%) es algo superior al 20,62% publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre el Movimiento Natural de la Población, en relación con los hijos de madre extranjera (aunque a diferencia del ECEMC no han tenido en cuenta si el padre es extranjero)[24]. Como se puede apreciar, en todos los períodos considerados, el porcentaje de padres de procedencia extranjera es superior entre los casos que entre los controles, lo cual pone de manifiesto el mayor riesgo para DC entre la población de procedencia extranjera.

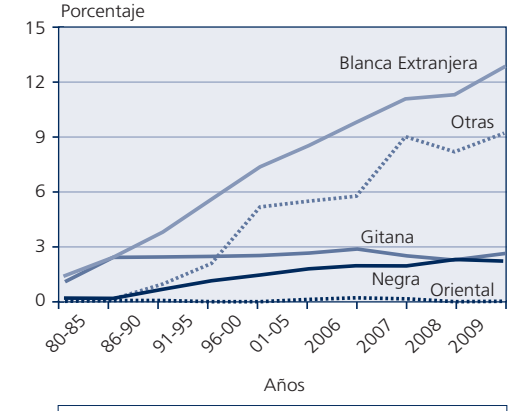
Por lo que se refiere a la *distribución por grupos étnicos,* en la Gráfica 5 se ha representado la distribución secular de los controles cuyos padres son de etnia diferente a la blanca autóctona. En el momento actual el grupo más común entre todos ellos es el de etnia blanca procedente del extranjero. En todos los

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



Controles:	$\chi^2_{TEND.}$ = 1.610,91	p<0,000001
RN con DC:	$\chi^2_{TEND.}$ = 2.426,30	p<0,000001

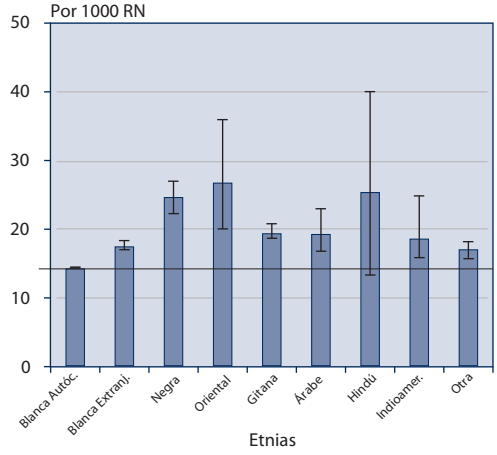
GRÁFICA 5
DISTRIBUCIÓN SECULAR DE LOS CONTROLES DEL ECEMC POR ETNIAS DIFERENTES A LA BLANCA AUTÓCTONA



Etnia	$\chi^2_{TEND.}$	b	p
Blanca Extranjera	719,83	152,18	<0,000001
Negra	159,15	27,64	<0,000001
Oriental	0,15	0,28	No significativa
Gitana	21,14	17,00	<0,000001
Otras	1.083,20	127,75	<0,000001

grupos étnicos, salvo el oriental, se ha observado un incremento progresivo que es estadísticamente significativo. No es posible discernir en qué medida esos incrementos pueden ser debidos a la progresiva incorporación de estas poblaciones al sistema sanitario español.

GRÁFICA 6
FRECUENCIA DE RN CON DC EN LAS DISTINTAS ETNIAS (INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%)
PERIODO: 1980 - 2009



Para documentar el mayor riesgo que para defectos congénitos tienen los grupos de etnia diferente a la blanca autóctona, en la Gráfica 6 se ha representado la distribución de la frecuencia de estas patologías en los distintos grupos étnicos, con su intervalo de confianza al 95%. 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. Como queda patente en la gráfica, todos los grupos étnicos salvo el hindú tienen una frecuencia significativamente superior a la del grupo de etnia blanca autóctona. Como se ha indicado más arriba, ese mayor riesgo puede venir determinado por las condiciones socio-sanitarias de estos grupos, el sustrato genético, y la interacción de ambos[22].

Para concluir, en estos análisis parece patente la importancia de considerar tanto la etnia como la procedencia de los padres, en la investigación sobre las causas de los DC por una parte, y para diseñar los planes de prevención. Tales planes deberán estar encaminados a mejorar en lo posible los condicionantes que determinan un mayor riesgo para DC en estos grupos, y han de dirigirse de forma específica hacia estos grupos las diversas acciones encaminadas a la prevención.

Comentario Final

Sólo hace unos meses, Bower y cols.[25], en las antípodas geográficas, pero plenamente cercana en su reflexión, publicaba en *The Medical Journal of Australia,* un artículo encabezado por un título insólito, que difícilmente puede dejar impasible al lector: *"Congenital anomalies – why bother? The challenge of convincing governments of the value of a nationally comprehensive data collection"* ("Anomalías congénitas, ¿por qué preocuparnos? El reto de convencer a los gobiernos acerca del valor de un registro nacional con una recogida de datos amplia"). Carol Bower y sus colaboradores hacen en su publicación una enumeración de hechos ampliamente conocidos, aunque quizá no considerados a la hora de priorizar los defectos congénitos como un problema sanitario de primer orden: la elevada mortalidad perinatal e infantil que conllevan, su contribución a los ingresos hospitalarios, la discapacidad que pueden provocar, el coste para el sistema sanitario en cuanto a programas de cribado, diagnóstico e interrupción del embarazo en casos de afectación fetal. A estos argumentos se añade que algunos defectos congénitos se pueden prevenir, y que su identificación precoz puede contribuir a disminuir el riesgo de discapacidad secundaria. Los datos oficiales son claramente incompletos e insuficientes, como también lo son en lo que respecta a las IVE por DC, un hecho sobre el que también se ha llamado la atención desde el ECEMC[17]. Bower y cols. reivindican la necesidad de contar con buenos datos para vigilar la evolución de las frecuencias, identificar concurrencias inusuales de casos *(clusters)*, evaluar la eficacia de los programas de cribado y de las intervenciones para tratamiento y prevención, y que permitan investigar para prevenir los defectos congénitos. Llaman también la atención sobre la falta de financiación de programas que puedan acometer todos estos objetivos.

En España ha de ponerse en valor el ECEMC, que existe desde que fuera creado en 1976. Desde entonces viene realizando una investigación de excelencia, abordando la mayoría de los aspectos enumerados en el párrafo anterior, y manteniéndose a pesar de las dificultades con financiación parcial y temporal por parte de diversos organismos oficiales y organizaciones no gubernamentales. Los argumentos referidos también en el párrafo anterior pueden ser asumidos como propios por el ECEMC, ya que desde el mismo se vienen utilizando, desde hace décadas, para tratar de lograr la máxima estabilidad del programa de investigación (véase, por ejemplo, el trabajo sobre vigilancia epidemiológica de los DC publicado el pasado año en este mismo Boletín[2]). Por tanto, desde el ECEMC podría parafrasearse el título del artículo de Bower y cols. de esta otra forma: "Defectos congénitos ¿Por qué no preocupan?"

Referencias

1. Bermejo Sánchez E. Frecuencias de defectos congénitos al nacimiento en España y su comportamiento temporal y por comunidades autónomas. Causas de las variaciones de las frecuencias. Semergen. 2010; 36(8):449-455. doi:10.1016/j.semerg.2010.07.001.
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://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF
3. Martínez-Frías ML. Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid, 2003.
4. 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
5. INE (Instituto Nacional de Estadística). INEbase. Demografía y Población: Movimiento Natural de la Población. Año 2008: Resultados definitivos. 2010; Acceso: http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e301/nacim/a2008/&file=pcaxis
6. Wynne JW, Harris J, Bentley S, Stierman L. California Birth Defects Monitoring Program (CBDMP). Investigating clusters of birth defects: A systematic approach. 1999; Acceso: http://www.cdph.ca.gov/programs/mcah/Documents/MO-InvestigationBirthDefectsClusters.pdf
7. Centers for Disease Control (CDC). Guidelines for Investigating Clusters of Health Events. MMWR 1990;39(RR-11):1-16. Acceso: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001797.htm
8. Fiore BJ, Hanrahan LP, Anderson HA. Public Health Response to reports of clusters. Am J Epidemiol. 1990;132(1 Suppl):S14-22.
9. 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
10. EUROCAT-Cluster Advisory Service. Cluster Investigation Protocols. 2003; Acceso: http://www.eurocat-network.eu/clusterinvprot.html
11. 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
12. ICBDSR web page. 2010; Acceso: http://www.icbdsr.org

13. ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Annual Report 2008 with data for 2006. Ed. ICBD. Roma, 2009. Acceso: http://www.megaupload.com/?d=LMOZWKKG
14. EUROCAT Working Group. Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey, 2002.
15. EUROCAT web page. 2010; Acceso: http://www.eurocat-network.eu/pubdata/tables.html
16. Ministerio de Sanidad y Política Social. Interrupción Voluntaria del Embarazo. Datos definitivos correspondientes al año 2008. Ed. Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid, 2009. Acceso: http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/publicacionIVE_2008.pdf
17. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Situación actual en España sobre el diagnóstico etiológico en fetos procedentes de abortos por defectos congénitos. Directrices para un protocolo mínimo. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2009;V(8):18-23. Acceso: http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF
18. 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.
19. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Estudio de la prevalencia de recién nacidos con anoftalmía/microftalmía en España (1980-1993). Prog Diagn Pren. 1995;7:211-222.
20. Martínez-Frías ML, 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, 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.
22. Martínez-Frías ML. Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. An Esp Pediatr. 1998;48:395-400.
23. 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://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF
24. 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
25. Bower CI, Lester-Smith D, Elliot EJ. Congenital anomalies—why bother? MJA. 2010;192(6):300-301.

IV.
TERATOLOGÍA CLÍNICA

CONSUMO DE CAFEÍNA EN EL EMBARAZO EN NUESTRO MEDIO Y RIESGO PARA EL DESARROLLO EMBRIONARIO/FETAL

Elvira Rodríguez-Pinilla[1,2], Mª Montserrat Real Ferrero[1], Consuelo Mejías[1,2], Mª Regla García-Benítez[1], Paloma Fernández[1], Grupo Periférico del ECEMC y Mª Luisa Martínez-Frías[1,2,3]

[1] Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

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

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

Summary

Title: Maternal Caffeine intake during pregnancy in Spain and risk to embryo/fetal development.

Caffeine is the most used psychoactive substance in the world. The objectives of this work are to study the consumption of caffeine during gestation in our country and its impact on weight, height and head circumference of newborns and analyze the risk for congenital malformations in the exposed newborns during the first trimester of pregnancy. We used the data of the ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) from 1987 to 2008. In our country 56.18% of pregnant women consume beverages containing caffeine. During the analyzed period, coffee consumption decreased, while caffeinated soft drink and tea consumption increased. We observed no consistent association between caffeine intake and foetal growth, once we stratified by smoking, except a very small, but significant, decreasing on height. In the case-control study, we selected 15 entities of congenital defects to be analyzed. We did not observe any significant teratogenic effect. In conclusion, in spite of the lack of correlation between caffeine and congenital malformations found in our study, due to the other pharmacological effects of caffeine (increased heart rate, insomnia, and so on) coupled with the uncertainty of the effects in high doses, we must emphasize that our recommendation is that women restrict as much as possible the intake of caffeine, or keep it below 200 mg / day (this is around two normal cup of coffee) during the time women attempt to become pregnant and during pregnancy.

Introducción

La cafeína es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo en diferentes productos (café, té, cacao, nuez de cola y mate entre otros). Pertenece a la familia de las metilxantinas e inhibe la fosfodiesterasa, responsable de la desactivación del adenosin monofosfato cíclico (AMPc). Su efecto conlleva un aumento del AMPc intracelular, liberación de noradrenalina, vasoconstricción y aumento de la glucogenolisis y de la lipólisis. Dosis diarias de un gramo o más de cafeína pueden ocasionar contracciones musculares involuntarias, arritmias y agitación psicomotriz. El principal responsable del metabolismo de la cafeína es la enzima polimórfica del citocromo P450 (CYP1A2)[1]. Dependiendo del genotipo de la enzima CYP1A2, existen en la población metabolizadores rápidos y lentos[1-5]. Además de esta susceptibilidad genética, hay que tener en cuenta que la mujer embarazada metaboliza la cafeína más lentamente que la no embarazada[6] y que el feto, debido a la inmadurez de su sistema metabólico, también la metaboliza lentamente. Estos hechos, junto con las evidencias del paso transplacentario[6] de esta sustancia, hace que se asuma que el consumo materno de bebidas con cafeína conlleva exposición fetal y la posibilidad de efectos adversos materno/fetales. Entre éstos, los más frecuentemente observados en las embarazadas expuestas a dosis elevadas, han sido dificultad para concebir[7-9], así como un incremento del riesgo para: aborto espontáneo[10-18], crecimiento intrauterino retardado o bajo peso al nacimiento[10,19-26], parto prematuro[10], muerte fetal[3,18,27]. También se ha descrito un síndrome de abstinencia neonatal [28,29].

Los trabajos publicados respecto a la posible relación entre consumo de cafeína durante el primer trimestre de la gestación y defectos congénitos (DC) en el recién nacido, no han mostrado datos concluyentes. Desde los años 70 del siglo pasado, se han venido publicando trabajos en los que el consumo de cafeína se ha relacionado con distintas malformaciones

congénitas (anencefalia, defectos del tubo neural, fisuras orales)[30-33]. Sin embargo, en otros trabajos epidemiológicos no se observó relación entre la cafeína ingerida por las madres y defectos congénitos en sus hijos[34-37]. Recientemente, en junio del 2010, se ha publicado una amplia revisión de la literatura sobre el consumo de cafeína durante el embarazo[46], en la que se discute que debido a la gran cantidad de problemas metodológicos de los trabajos realizados hasta el momento, no hay pruebas epidemiológicas suficientes para concluir una relación entre el consumo de cafeína y efectos reproductivos y/o perinatales adversos[38-46]. La mayoría de los autores concluyen que son necesarios nuevos estudios en los que se consideren todos los posibles factores de confusión.

Los objetivos de este trabajo han sido analizar el consumo de cafeína durante la gestación en nuestro país, su evolución en el tiempo, las características sociodemográficas de las mujeres embarazadas consumidoras de bebidas con cafeína, estudiar el efecto de la cafeína sobre la somatometría fetal y analizar el potencial riesgo de esta exposición para DC en el recién nacido, controlando múltiples factores de confusión.

Material

Para este estudio hemos analizado los datos del ECEMC comprendidos entre enero de 1987 y diciembre de 2008, porque fue en el año 1987 cuando se introdujeron, en los protocolos de recogida de la información del ECEMC, cuatro preguntas específicas sobre la exposición a cafeína durante la gestación. En primer lugar, una pregunta general a la madre sobre si se ha consumido o no, bebidas con cafeína durante el embarazo. Posteriormente, y en las madres que responden afirmativamente, se pregunta el tipo de bebida (café, té, refrescos de cola), la cantidad ingerida y el momento (o momentos) del embarazo en el que tuvo lugar el consumo.

Durante este periodo, el ECEMC controló un total de 2.012.035 recién nacidos vivos consecutivos. De ellos, 27.364 fueron identificados como casos y 25.902 seleccionados como controles. Para este trabajo se excluyeron del análisis 907 casos (3,3 %) y 335 controles (1,3%) con los datos de consumo de cafeína no especificado en sus historias. Se han realizado tres tipos de análisis: a) Consumo durante la gestación, b) Repercusión sobre el peso, talla y PC de los recién nacidos sin defectos congénitos (controles) expuestos, y c) Cuantificación del riesgo para los siguientes grupos de defectos congénitos: cualquier tipo de DC, defectos del sistema nervioso central (SNC), defectos del cierre del tubo neural (DNTN) y, en concreto espina bífida, fisuras orales (y labio leporino y paladar hendido independientemente), defectos de boca, oreja, cara y cuello, defectos oculares, defectos del aparato respiratorio, defectos cardiovasculares, defectos gastrointestinales, defectos genitourinarios, defectos osteomusculares, defectos de extremidades y, por último, defectos de piel, pelo y uñas. Un aspecto a considerar es que los datos sobre el consumo de cafeína se pueden considerar mínimos, ya que es posible que las madres hayan podido ingerir otras bebidas y productos conteniendo cafeína que ellas desconocen.

Métodos

Para analizar las variables discretas se han aplicado técnicas estadísticas inferenciales. Para medir diferencias entre los valores en cada uno de los estratos estudiados, se ha utilizado una ji-cuadrado de homogeneidad con k-1 grados de libertad (en la que k es el número de clases en que se divide la variable por la que se distribuye). Para medir gradientes de incremento o descenso a medida que aumenta el valor de la variable por la cual se distribuye se ha utilizado el test de tendencia lineal (ji-cuadrado con 1 grado de libertad). Para efectuar la comparación entre los valores de variables continuas, se ha utilizado la distribución "t de Student". Cuando para una variable existen varios estratos, se comparan las medias de los diferentes subgrupos realizando un análisis de varianza (test ANOVA).

Para el estudio caso-control, se ha estimado el odds ratio (OR) con intervalos de confianza al 95% y el test exacto de Fisher cuando alguno de los esperados era menor de cinco. Para el análisis estratificado se ha utilizado el test de Mantel-Haenszel (M-H). Con objeto de controlar el potencial efecto de confusión de determinados factores se ha realizado un análisis de regresión logística condicionada [Stata/SE 8.0 Program] por las variables del diseño (año y Comunidad Autónoma de nacimiento). Los factores de confusión incluidos en el modelo han sido: edad materna, procedencia materna (española/extranjera), profesión materna (sus labores/trabaja fuera de casa), enfermedades maternas crónicas, ingesta de bebidas alcohólicas, consumo de tabaco, exposición a vitaminas y/o minerales y/o Ácido Fólico, infecciones y/o otras enfermedades agudas y tratamiento con antibióticos

y/o con fármacos para el Sistema Respiratorio, todo ello durante el primer trimestre del embarazo.

Resultados

1. Consumo global. Evolución anual y distribución por CC.AA.

La proporción global de embarazadas expuestas a cafeína en cualquier momento del embarazo en nuestros datos es del 56,18%. No obstante, el consumo de las diferentes bebidas con cafeína no ha permanecido estable a lo largo de los años analizados (Gráfica 1). Así, mientras que el consumo de café viene disminuyendo de manera constante desde principios de los años 90 ($p<0,000001$), el de refrescos de cola, y en menor medida también el del té, se van incrementado significativamente ($p<0,000001$ respectivamente).

La distribución del consumo de cafeína no es homogénea por CCAA (Gráfica 2). En las comunidades de Andalucía, Asturias, Baleares, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, La Rioja, Madrid, Navarra y el País Vasco, el consumo está por encima de la media, mientras que en Aragón, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla León, Galicia y Murcia se encuentra por debajo de la media, siendo las diferencias entre ellas estadísticamente muy significativas (χ^2_{17}= 1.346,42; $p<0,0000001$).

2. Estudio de variables asociadas.

Los resultados muestran (Tabla 1), que las consumidoras de cafeína presentan porcentajes significativamente más altos en ingestión de alcohol, tabaco, infecciones durante el embarazo, tratamientos con antibióticos, exposición a otros fármacos para el aparato respiratorio, presencia de enfermedades crónicas y procedencia extranjera que las no consumidoras. Respecto a la actividad profesional, en esta misma tabla se observa un significativo menor porcentaje de amas de casa (profesión sus labores) entre las consumidoras de bebidas con cafeína (44,84%) que entre las no consumidoras (47,98%). Por consiguiente, todos estos factores han de controlarse en los análisis de riesgo para DC, porque no hacerlo confundiría los resultados que se obtengan.

Respecto a la edad materna existe una tendencia a la disminución del consumo de cafeína conforme aumenta la edad de la embarazada ($p<0,000001$) (Gráfica 3), que pasa del 60,55% en las embarazadas muy jóvenes (<de 20 años) a un 39,13% en las más añosas (de 45 años o más).

3. Somatometría de los RN expuestos.

Dada la reconocida acción deletérea del consumo de tabaco durante la gestación y el peso del RN, se ha realizado el análisis de la repercusión de la cafeína sobre el crecimiento fetal, estratificando por tabaco (Tabla 2). Tal y como se observa en esta tabla, entre las embarazadas NO fumadoras el único valor que alcanza una significación estadística atribuible a la cafeína es su repercusión negativa sobre la talla del RN. No obstante, debido a la fuerza del tamaño de la muestra, aunque la disminución de la talla es muy pequeña (0,1 cm), y por tanto no tiene relevancia clínica, los resultados son estadísticamente significativos. Lo mismo ocurre en las mujeres embarazadas fumadoras, si bien en ellas el efecto de la cafeína sobre la talla es algo mayor (0,19 cm menos de media). No obstante, no se ha analizado el efecto controlando el consumo de bebidas alcohólicas y los otros posibles factores de confusión para la somatometría fetal.

4. Riesgo para defectos congénitos.

En la Tabla 3 se muestran los valores del riesgo para DC en general y para los 15 grupos de DC (según el sistema afectado), en los hijos de mujeres expuestas a cafeína durante el primer trimestre de la gestación. En la amplia muestra analizada, la exposición a cafeína durante el primer trimestre de la gestación no conlleva un incremento significativo del riesgo global para malformaciones congénitas cuando se obtiene el OR ajustado tras controlar los potenciales factores de confusión ($OR_{Ajustado}$=1,03; LC95%: 0,98-1,08; p=0,3).

De las 12 entidades de DC analizadas, sólo se observa un pequeño incremento del riesgo ($OR_{Ajustado}$=1,16) y estadísticamente significativo (p=0,02) para los defectos de "piel, pelo y uñas", así como un efecto protector para la aparición de defectos oculares (OR=0,83; p=0,003). Para el resto, incluyendo las dos entidades que previamente se habían relacionado por otros autores con esta exposición (defectos del cierre del tubo neural y fisuras orales), una vez controlados los potenciales factores de confusión no se observa incremento alguno del riesgo para la exposición prenatal a cafeína.

TABLA 1

COMPARACIÓN DE DETERMINADAS VARIABLES ENTRE LAS MUJERES EXPUESTAS Y NO EXPUESTAS A CAFEÍNA DURANTE LA GESTACIÓN

VARIABLES	*CAFEINA SI (TOTAL: 14.364)*		*CAFEINA NO (TOTAL: 11.203)*		
	Nº	(%)	Nº	(%)	VALOR DE P
CONSUMO DE ALCOHOL	2.113	(14,78)	704	(6,29)	< 0,0000001
CONSUMO DE TABACO	4.961	(34,62)	2.255	(20,14)	< 0,0000001
PRESENCIA DE INFECCIONES	6.041	(42,79)	3.639	(33,20)	< 0,0000001
EXPOSICIÓN A ANTIBIÓTICOS	2.984	(21,31)	1.992	(18,25)	< 0,0000001
EXPOSICIÓN A OTROS FÁRMACOS PARA EL SISTEMA RESPIRATORIO	2.372	(17,91)	1.560	(15,39)	< 0,000001
ENFERMEDADES CRÓNICAS	1.961	(13,79)	1.319	(11,95)	0,00002
PROCEDENCIA EXTRANJERA	1.033	(7,22)	653	(5,87)	0,00002
PROFESIÓN SUS LABORES	6.340	(44,84)	5.263	(47,98)	0,0000007

TABLA 2

REPERCUSIÓN DEL CONSUMO DE CAFEÍNA SOBRE EL PESO, TALLA Y PC DEL RECIÉN NACIDO ESTRATIFICANDO POR CONSUMO DE TABACO DURANTE LA GESTACIÓN.

	FUMADORAS			*NO FUMADORAS*		
	Nº	**MEDIA**	**DS**	**Nº**	**MEDIA**	**DS**
PESO						
CAFEÍNA SI	4.950	3.167,53	481,25	9.341	3.305,44	477,31
CAFEÍNA NO	2.249	3.178,65	471,70	8.927	3.294,57	481,77
VALOR DE p		t=0,91 ; p=NS			t=1,53; p=NS	
TALLA						
CAFEÍNA SI	3.330	49,17	2,33	6.577	49,73	2,23
CAFEÍNA NO	1.611	49,36	2,21	6.145	49,83	2,22
VALOR DE p		t=2,73; p<0,01			t=2,53; p<0,02	
PERÍMETRO CEFÁLICO						
CAFEÍNA SI	3.309	33,98	1,60	6.535	34,29	1,53
CAFEÍNA NO	1.604	34,02	1,50	6.184	34,29	1,49
VALOR DE p		t=0,84; p=NS			t=0,00; p=NS	

NS: NO SIGNIFICATIVO

Discusión

Desde principios de los años ochenta del pasado siglo, se han publicado múltiples revisiones sobre los potenciales efectos adversos del consumo de cafeína durante el embarazo sobre el desarrollo embrionario/fetal[10-27]. En todos ellos, se acepta que la cafeína es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo y, por tanto, de ahí la preocupación por sus posibles efectos durante la gestación. Este alto consumo, ha quedado reflejado en nuestros resultados, en los que hemos comprobado que alrededor del 60% de las embarazadas consumen algún tipo de bebida con cafeína. En nuestro país la forma de consumo más frecuente sigue siendo el café, a pesar de haber disminuido su consumo a los largo de los años analizados, pasando de un promedio del 50% de las embarazadas hasta el año 1997, hasta llegar a una reducción del 30% de expuestas en 2008. A pesar de ello, como las consumidoras de los otros tipos de bebidas con cafeína (refrescos de cola y el té), han

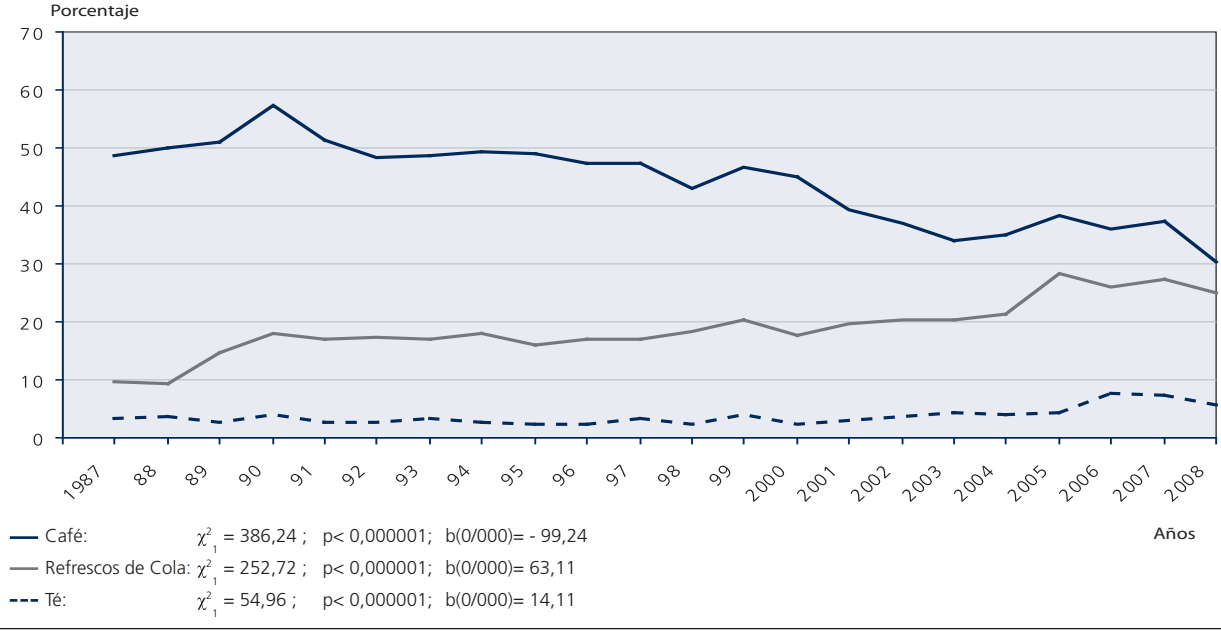
TABLA 3

RIESGO PARA DEFECTOS CONGÉNITOS AGRUPADOS POR SISTEMAS DE DEFECTOS EN RN DE MUJERES EXPUESTAS A CAFEÍNA DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN. (RIESGO CRUDO Y AJUSTADO) 1987-2008

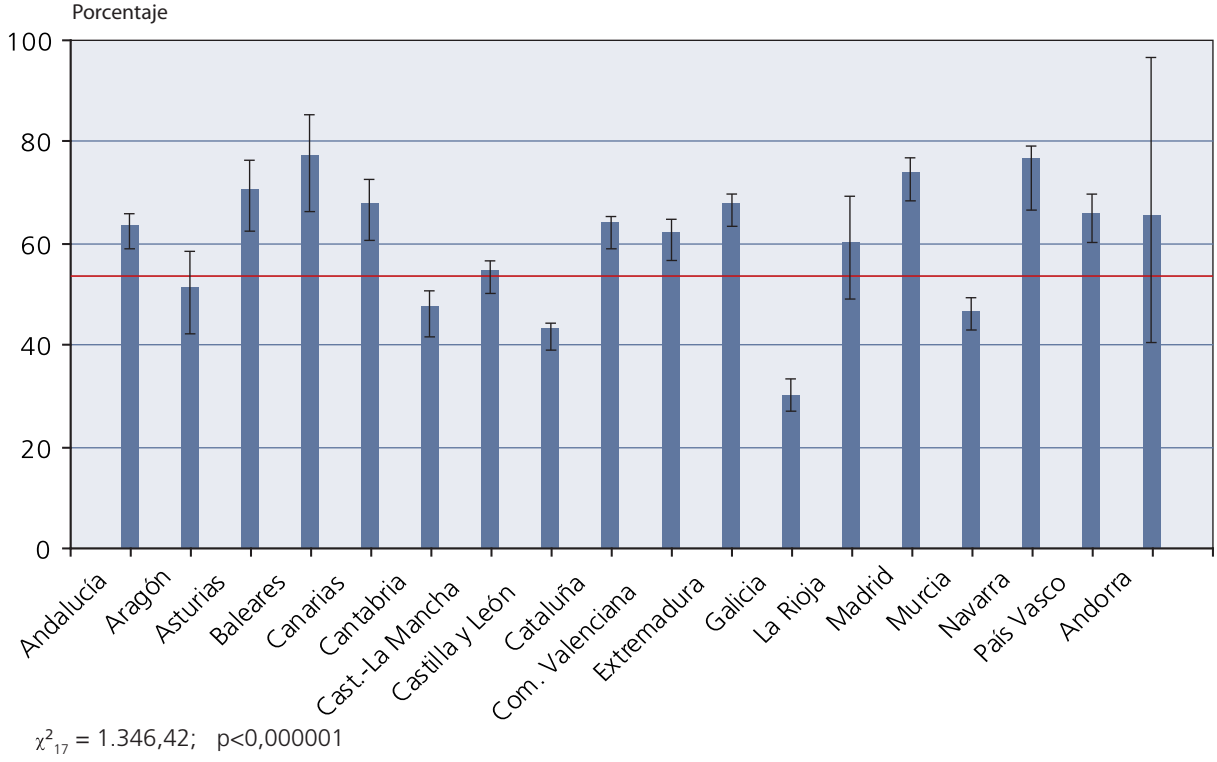
	EXPUESTOS	NO EXPUESTOS	OR	(LC 95%)	P	OR_{AJUST}	(LC 95%)	P
CONTROLES	12.087	11.629			(POBLACIÓN DE REFERENCIA)			
CUALQUIER DC	12.672	11.803	1,03	(1,00-1,07)	0,08	1,03	(0,98-1,08)	0,30
SNC	832	837	0,96	(0,86-1,06)	0,38	0,96	(0,82-1,11)	0,55
DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL	239	256	0,90	(0,75-1,08)	0,24	0,88	(0,65-1,21)	0,43
ESPINA BÍFIDA	178	193	0,89	(0,72-1,10)	0,25	0,88	(0,65-1,21)	0,43
FISURAS ORALES	817	834	0,94	(0,85-1,04)	0,24	1,00	(0,87-1,16)	0,95
LABIO LEPORINO	439	446	0,95	(0,83-1,09)	0,43	1,05	(0,91-1,34)	0,31
PALADAR HENDIDO	524	526	0,96	(0,85-1,09)	0,50	0,92	(0,77-1,10)	0,38
BOCA, OREJA, CARA, CUELLO	3.702	3.519	1,01	(0,96-1,07)	0,65	1,00	(0,93-1,08)	0,91
OCULARES	1.146	1.280	0,86	(0,80-0,90)	0,0005	0,83	(0,73-0,94)	0,003
APARATO RESPIRATORIO	190	205	0,89	(0,73-1,09)	0,26	0,77	(0,57-1,05)	0,10
CARDIOVASCULARES	1.463	1.354	1,04	(0,96-1,12)	0,33	0,99	(0,89-1,11)	0,87
GASTROINTESTINALES	552	635	0,84	(0,74-0,94)	0,003	0,85	(0,72-1,00)	0,06
GENITOURINARIOS	2.570	2.503	0,99	(0,93-1,05)	0,69	1,01	(0,93-1,11)	0,74
OSTEOMUSCULARES	1.815	1.893	0,92	(0,86-0,99)	0,02	0,96	(0,84-1,02)	0,13
EXTREMIDADES	4.881	4.556	1,03	(0,98-1,08)	0,21	1,00	(0,94-1,08)	0,78
PIEL, PELO Y UÑAS	1.316	989	1,28	(1,17-1,40)	0,00001	1,16	(1,03-1,32)	0,02

GRÁFICA 1

EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL CONSUMO DE CAFÉ, TÉ Y COLA DURANTE LA GESTACIÓN EN ESPAÑA.



GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN POR CCAA DEL CONSUMO DE CAFEÍNA DURANTE LA GESTACIÓN.



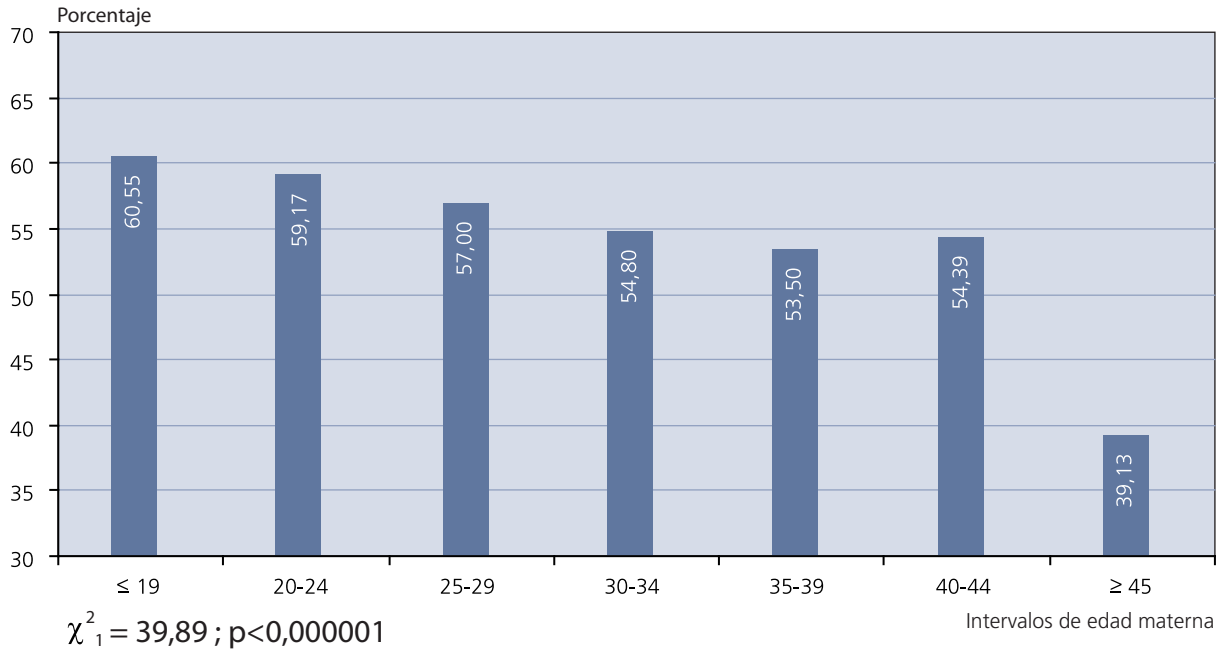
χ^2_{17} = 1.346,42; p<0,000001

aumentado a lo largo de los años, actualmente el consumo global se mantiene en el 60% de las mujeres embarazadas de nuestro país. De hecho, los refrescos de cola han pasado de ser consumidos por el 10% de las embarazadas en los primeros años analizados, al 25% en el año 2008; mientras que el té ha variado de un 3% en los primeros años a un 5% en 2008.

Es evidente, que el consumo de cafeína está íntimamente relacionado, o depende, de múltiples variables tanto sociales, como personales, profesionales o laborales. En este trabajo se ha detectado una importante relación entre la exposición a cafeína y el alcohol, el tabaco, las infecciones, la toma de antibióticos y de otros fármacos para enfermedades respiratorias, etc., todos ellos, y más si se dan de manera conjunta, son factores de riesgo para el buen desarrollo embrionario/fetal. Esta fuerte relación entre la cafeína y todos esos factores implica que si no están correctamente controlados en el análisis de los estudios epidemiológicos, los resultados difícilmente podrán ser correctamente interpretados y no se podrá conocer si la cafeína por sí misma, conlleva o no un riesgo para los diferentes tipos de efectos que puede tener (aborto espontáneo, retraso del crecimiento intrauterino o malformaciones congénitas). A estas mismas conclusiones llegan los autores de una amplísima revisión llevada a cabo en el año 2002[47], en la que claramente refieren que los estudios donde se observan problemas reproductivos de la cafeína, suelen ser de menor "calidad" que aquellos en los que no se observan. Esto es lógico, ya que para concluir si la cafeína incrementa el riesgo para cualquiera de los efectos adversos descritos, es necesario disponer de muestras grandes y analizarlas con metodologías complejas que permitan controlar potenciales factores de confusión.

En este estudio, y aunque se ha controlado sólo el consumo del tabaco cuando se analiza la somatometría fetal, no observamos ninguna repercusión negativa ni en el peso ni en el perímetro cefálico del recién nacido,

GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN POR INTERVALOS DE EDAD MATERNA DEL CONSUMO DE CAFEÍNA DURANTE LA GESTACIÓN.



al igual que otros autores con análisis similares[48]. El efecto observado sobre la talla, puede ser debido a otros múltiples factores de confusión (como el alcohol, etc) que no se han tenido en cuenta en este estudio, si bien hay autores que ya han descrito previamente que el efecto de la cafeína sobre el crecimiento fetal es a expensas fundamentalmente del crecimiento del esqueleto[26], hecho que concuerda plenamente con nuestros resultados.

En lo que respecta a los defectos congénitos, tras el análisis de regresión logística condicionada y en el que se han controlado el efecto de una gran cantidad de factores de confusión, los resultados son concordantes con las consideraciones y conclusiones publicadas en los últimos trabajos. Estos indican que la cafeína no parece implicar un incremento significativo del riesgo para DC en el recién nacido[34-37]. Por otra parte, como se indica en la tabla 3, se han obtenido dos resultados significativos, una relación positiva con "anomalías de piel, pelo y uñas" y una relación de protección con "anomalías oculares". En lo que se refiere a la primera, hay que destacar que el valor del riesgo es muy pequeño (OR=1,16) y para un grupo de defectos altamente heterogéneos, por lo que el resultado puede ser considerado, al menos de momento, sin relevancia clínica. Respecto al efecto protector para anomalías de ojos (que también es pequeño), previamente no descrito, se puede interpretar de dos formas: una, por azar dado el elevado número de análisis que se han realizado y, otra, por un hipotético incremento de abortos entre las consumidoras de café junto con otros factores teratogénicos (como el alcohol) de los embriones con DC detectables ecográficamente entre los que se incluyen defectos oculares. Este efecto "protector" para determinados DC ha sido previamente observado en mujeres fumadoras, e interpretado en este sentido[49,50].

Como conclusión, y a pesar de que en los resultados de este trabajo no se observa una relación de la cafeína ni con DC ni con el peso del RN, es importante hacer llegar a la población general, la información de que la cafeína, por ser una sustancia psicoactiva con múltiples efectos farmacológicos (alteración de la frecuencia cardiaca, de la tensión arterial, del sueño, etc.) que atraviesa la placenta y llega al compartimento fetal, debe ser consumida durante la gestación con moderación. De hecho, por estos motivos y a pesar de que sigamos investigando y haciendo nuevos estudios intentando identificar las dosis de cafeína a partir de las cuales podría haber daño fetal, nuestra

recomendación, que coincide con la gran mayoría de los autores, es que la mujer restrinja al máximo posible la ingestión de cafeína, o la mantenga inferior a 200mg/día[45], durante el embarazo y a ser posible en la época que se planifica éste.

Referencias

1. Sata F, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Kato EH, Morikawa M, Minakami H, Kishi R. Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. Mol Hum Reprod. 2005 May;11(5):357-60.
2. Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. JAMA 2006; 295:1135-41.
3. Bech BH, Autrup H, Nohr EA, Henriksen TB, Olsen J. Stillbirth and slow metabolizers of caffeine: comparison by genotypes. Int J Epidemiol. 2006; 35(4):948-53.
4. Infante-Rivard C. Caffeine intake and small-for-gestational age birth: modifying effects of xenobiotic-metabolising genes and smoking. Paediatr Perinat Epidemiol. 2007 Jul;21(4):300-9.
5. Gunes A, Ozbey G, Vural EH, Uluoglu C, Scordo MG, Zengil H, Dahl ML. Influence of genetic polymorphisms, smoking, gender and age on CYP1A2 activity in a Turkish population. Pharmacogenomics. 2009 May;10(5):769-78.
6. Brazier JL, Ritter J, Berland M, Khenfer D, Faucon G. Pharmacokinetics of caffeine during and after pregnancy. Dev Pharmacol Ther. 1983;6(5):315-22.
7. Stanton CK, Gray RH. Effects of caffeine consumption on delayed conception. Am J Epidemiol. 1995;142: 1322-29.
8. Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Ernst E, Bonde JP, Skakkebaek NE, Olsen J. Caffeine intake and fecundability: a follow-up study among 430 Danish couples planning their first pregnancy. Reprod Toxicol. 1998;12(3):289-95.
9. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J, Bech BH. Semen quality according to prenatal coffee and present caffeine exposure: two decades of follow-up of a pregnancy cohort. Hum Reprod. 2008; 23(12):2799-805.
10. Furuhashi N, Sato S, Suzuki M, Hiruta M, Tanaka M, Takahashi T. Effects of caffeine ingestion during pregnancy. Gynecol Obstet Invest 1985;19(4):187-91.
11. Srisuphan W, Brackem MB. Caffeine consumption during pregnancy and association with late spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol. 1986 Jan;154(1):14-20.
12. Fenster L, Eskenazi B, Windham GC, Swan SH. Caffeine consumption during pregnancy and spontaneous abortion. Epidemiology. 1991; 2(3):168-74.
13. Dlugosz L, Belanger K, Hellenbrand K, Holford TR, Leaderer B, Bracken MB. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a prospective cohort study. Epidemiology 1996; 7(3):250-55.
14. Cnattingius S, Signorello LB, Annerén G, Clausson B, Ekbom A, Ljunger E, Blot WJ, McLaughlin JK, Petersson G, Rane A, Granath F. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. N Engl J Med. 2000 Dec 21;343(25):1839-45.
15. Wen W, Shu XO, Jacobs DR Jr, Brown JE. The associations of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion. Epidemiology 2001 Jan; 12(1):38-42.
16. Giannelli M, Doyle P, Roman E, Pelerin M, Hermon C. The effects of caffeine consumption and nausea on the risk of miscarriage. Paediatr Perinat Epidemiol. 2003 Oct;17(4):316-23.
17. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2008; 198(3):279.e1-8.
18. Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade JE, Charvill J, Chipps KC, Cooke MS, Dolby VA, Hay AW, Kassam S, Kirk SF, Konje JC, Potdar N, Shires S, Simpson N, Taub N, Thomas JD, Walker J, White KL, Wild CP. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. Eur J Epidemiol 2010 Apr;25(4):275-80.
19. Fenster L, Eskenazi B, Windham GC, Swan SH. Caffeine consumption during pregnancy and fetal growth. Am J Public Health. 1991 Apr;81(4):458-61.
20. Cook DG, Peacock JL, Feyerabend C, Carey IM, Jarvis MJ, Anderson HR, Bland JM. Relation of caffeine intake and blood caffeine concentrations during pregnancy to fetal growth: prospective population based study. BMJ 1996; 313(7069): 1358-62.
21. Hinds TS, West WL, Knight EM, Harland BF. The effect of caffeine on pregnancy outcome variables. Nutr Rev. 1996; 54(7): 203–07.
22. Vik T, Bakketeig LS, Trygg KU, Lund-Larsen K, Jacobsen G. High caffeine consumption in the third trimester of pregnancy: gender-specific effects on fetal growth. Paediatr Perinat Epidemiol 2003; 17(4):324-31.
23. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. Am J Epidemiol. 2003;157(5):456-66.
24. Momoi N, Tinney JP, Liu LJ, Elshershari H, Hoffmann PJ, Ralphe JC, Keller BB, Tobita K. Modest maternal caffeine exposure affects developing embryonic cardiovascular function and growth. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;294(5):H2248-56.
25. CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. BMJ 2008; 337:a2332.
26. Bakker R, Steegers EA, Obradov A, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. Am J Clin Nutr. 2010; 91(6):1691-98.
27. Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH, Hedegaard M, Henriksen TB. Maternal consumption of coffee during pregnancy and stillbirth and infant death in first year of life; prospective study. BMJ 2003; 326(7386):420.
28. Martin I, López-Vílchez MA, Mur A, García-Algar O, Rossi S, Marchei E, Pichini S. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal drinking of mate. Ther Drug Monit. 2007;29(1):127-29.
29. Montes Bentura D, La Orden Izquierdo E, Alvarez Fernández B, Garín Fernández N, Ortiz Movilla R, Muro Brussi M. Neonatal withdrawal syndrome due to excessive maternal caffeine intake. An Pediatr (Barc). 2009;70(3):300-1.
30. Fedrick B. Anencephalus and maternal tea drinking: evidence for a possible association. Proc R Soc Med 1974; 67: 356-60.

31. Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, Browne ML, Druschel CM, Olney RS; the National Birth Defects Prevention Study. Maternal caffeine consumption and risk of neural tube defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009 Aug 26.
32. Johansen AM, Wilcox AJ, Lie RT, Andersen LF, Drevon CA. Maternal consumption of coffee and caffeine-containing beverages and oral clefts: a population-based case-control study in Norway. Am J Epidemiol. 2009 May 15;169(10):1216-22.
33. Collier SA, Browne ML, Rasmussen SA, Honein MA; National Birth Defects Prevention Study. Maternal caffeine intake during pregnancy and orofacial clefts. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009 Oct;85(10):842-9.
34. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubbefield PG, Ryan KJ. No association between coffee consumption and adverse outcomes of pregnancy. N Eng J Med.1982;306(3):141-45.
35. Rosenberg L, Mitchell AA, Shapiro S, Slone D. Selected birth defects in relation to caffeine-containing beverages. JAMA 1982; 247(10):1429-32.
36. Kurppa K, Holmberg PC, Kuosma E, Saxén L. Coffee consumption during pregnancy and selected congenital malformations: a nationwide case-control study. Am J Public Health.1983; 73 (12):1397-99.
37. Browne ML, Bell EM, Druschel CM, Gensburg LJ, Mitchell AA, Lin AE, Romitti PA, Correa A. Maternal caffeine consumption and risk of cardiovascular malformations. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2007; 79:533–43.
38. Christian MS, Brent RL. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risk of caffeine. Teratology. 2001 Jul; 64 (1):51-78.
39. Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. BMJ. 2007 Feb 24;334(7590):409.
40. Armstrong E, Harris LH, Kukla R, Kuppermenn M, Little MO, Lyerly AD, Mitchell LM. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage. Am J Obstet Gynecol. 2008 Nov 199(5): e13;author reply e 13-4.
41. Lynch CD, Klebanoff MA, Louis GM. Is caffeine use during pregnancy really unsafe?. Am J Obstet Gynecol. 2008 Nov; 199(5): e 16.
42. Signorello LB, Mc Laughlin JC. Caffeine and miscarriage: case closed?. Am J Obstet Gynecol. 2008 Nov; 199(5): e 14-5.
43. Pollack AZ, Buck Louis GM, Sundaram R, Lum KJ. Caffeine consumption miscarriage: a prospective cohort study. Fertil Steril. 2010 Jan;93(1):304-6.
44. Maslova E, Bhattacharya S, Lin SW, Michels KB. Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis. Am J Cli Nutr. 2010 Nov;92(5): 1120-32.
45. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion nº 462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. Obstet Gynecol. 2010 Aug; 116 (2Pt 1): 467 B.
46. Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a2000-2009 Update. Food Chem Toxicol. 2010 Oct;48(10):2549-76.
47. Levinton A, Cowan L. A review of the literature relating caffeine consumption by women to their risk of reproductive hazards. Food Chem Toxicol 2002 Sep; 40(9): 1271-310.
48. Godel JC, Pabst HF, Hodges PE, Johnson KE, Froese GJ, Joffres MR. Smoking and caffeine and alcohol intake during pregnancy in a northern population: effect on fetal growth. CMAJ. 1992 Jul 15;147(2):181-8.
49. Malloy MH, Kleinman JC, Bakewell JM, Schramm WF, Land GH. Maternal smoking during pregnancy: no association with congenital malformations in Missouri 1980-83. Am J Public Health. 1989 Sep; 79(9):1243-6.
50. Källén K. Maternal smoking, body mass index, and neural tube defects. Am J Epidemiol. 1998 Jun 15; 147(12): 1103-11.

V.
OTROS RESULTADOS: ACTIVIDAD TRANSLACIONAL

ACTIVIDAD DE LOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATÓGENOS (SITTE Y SITE) DURANTE EL AÑO 2009. ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DEL SITTE POR LOS DISTINTOS ESPECIALISTAS MÉDICOS.

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

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

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

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

Summary

Title: The Activity of the Spanish Teratology Information Services (SITTE and SITE) during 2009. Analysis of the use of SITTE by different medical specialists.

During 2009, SITTE (aimed at the health professionals) received 889 calls and SITE (intended for the general population) received 4,008. Inquires about medication are the most frequent reasons for consulting both these services. What stands out is the high number of inquiries for psychoanaleptic and psycholeptic drugs, which constitute 25% of all medication queries in SITTE and 22% in SITE. Here we present the yearly trends for the calls made by different medical specialists. Gynecologists are the specialists that have the most contact with SITTE, but calls from primary care physicians and psychiatrists are gradually increasing.

Introducción

A lo largo de los años, la utilidad de los servicios de información telefónica sobre teratógenos en el área de la prevención primaria de los defectos congénitos ha quedado patente. Prueba de ello es que el número de servicios ha venido multiplicándose, y en la actualidad ya existen dos redes internacionales, una a nivel europeo (ENTIS: *European Network Teratology Information Services*)[1] y otra en América (OTIS: *Organization of Teratology Information Specialists*)[2] encargadas de organizar y coordinar trabajos colaborativos entre los diferentes servicios que las integran, tanto en cada una como entre ambas entidades.

En España, el grupo coordinador del ECEMC – que es socio fundador del ENTIS- en el año 1991 organizó el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE), dirigido a los profesionales sanitarios y el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE), dirigido a la población general. A través de estos servicios se vienen ejerciendo dos actividades: una de traslación de conocimientos y otra de investigación.

La primera se consigue al ofrecer a los profesionales sanitarios y a la población general, una información actualizada, especializada e individualizada sobre los posibles efectos para el embarazo derivados de las diferentes exposiciones ambientales (fármacos, radiaciones, agentes físicos y/o químicos, etc.). Todo ello, teniendo en cuenta los últimos avances en los campos relacionados, como la teratología, genética, epidemiología y obstetricia, entre otros. En cuanto a la actividad de investigación, se realiza analizando los datos recogidos en las llamadas recibidas junto con los resultados de los seguimientos de los embarazos por los que se ha consultado. El análisis de las más de 50 preguntas que se realizan en el momento de la consulta sirve para conocer cuáles son los factores que más preocupan a los profesionales sanitarios y/o a la población general y aporta información sobre las características socio-sanitarias más importantes de las pacientes que consultan o por las que se consulta.

Por su parte, mediante la información que se obtiene con el seguimiento del embarazo (si fue un aborto o un recién nacido, si presentaba o no malformaciones congénitas, junto con otros datos clínicos del recién nacido como la somatometría del mismo), se pueden investigar potenciales causas ambientales de defectos congénitos u otros efectos adversos fetales. Esta actividad es muy importante en el caso de los fármacos de reciente comercialización o de los que existe poca información en lo que respecta a su empleo durante la gestación. De hecho gran parte de los trabajos que se publican en la actualidad sobre agentes teratogénicos están basados en datos de servicios de información sobre teratógenos[3-5].

Una ventaja añadida de los dos servicios españoles, SITTE y SITE, es que están organizados y atendidos por el grupo coordinador del ECEMC, que tiene una amplia y multidisciplinar experiencia en el área de los defectos congénitos. Además, el personal médico que los atiende está específicamente entrenado y cualificado para dar una información personalizada, no directiva y confidencial. Todo esto facilita la obtención de uno de los objetivos fundamentales de estos servicios que es la prevención primaria de los defectos congénitos.

Resultados de la actividad de los Servicios de Información Telefónica (SITTE y SITE)

Durante el año 2009 se recibieron **889** llamadas en el SITTE y **4.088** en el SITE. Esto hace un total de **4.977** llamadas. Tal como se aprecia en la Gráfica 1, se ha producido un ligero incremento en el número de llamadas recibidas en el SITE (en torno a un 3%) con respecto al año anterior.

Características de las llamadas al SITTE

En la Gráfica 2 se muestra la distribución de las llamadas recibidas según el tipo de usuarios. Según puede observarse, el 66,82% fueron realizadas por médicos, el 24,97% por matronas y el 8,21% restante por farmacéuticos. De las llamadas realizadas por médicos, el 55,22% fueron ginecólogos y el 29,13% médicos de atención primaria (Gráfica 3).

En la Tabla 1 se observa que los fármacos representan el motivo más frecuente de consulta (con un 69,15% sobre el total de los motivos de consulta), seguido, con un porcentaje muy inferior, por las

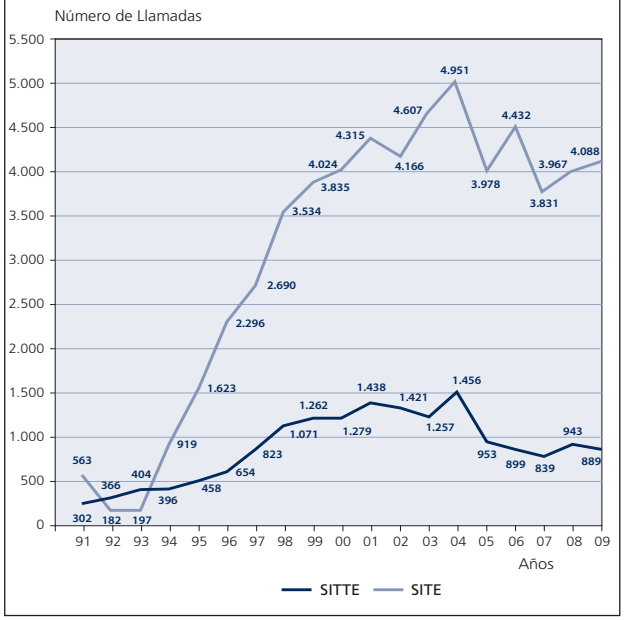
TABLA 1
CLASIFICACIÓN DE LAS LLAMADAS POR MOTIVO DE CONSULTA

	SITTE		SITE	
MOTIVO DE CONSULTA	**Nº**	**%**	**Nº**	**%**
Problemas Médicos	**768**	**77,19**	**2.909**	**56,89**
Medicamentos	688	69,15	2.069	40,47
Enfermedades	26	2,61	683	13,36
Agentes Físicos	54	5,43	157	3,07
Medio Doméstico	**36**	**3,62**	**549**	**10,74**
Agentes Químicos	15	1,51	269	5,26
Agentes Físicos	19	1,91	252	4,93
Agentes Biológicos	2	0,20	28	0,55
Medio Laboral	**41**	**4,12**	**195**	**3,81**
Agentes Químicos	27	2,71	94	1,84
Agentes Físicos	11	1,11	93	1,82
Agentes Biológicos	3	0,30	8	0,16
Estilo de Vida	**21**	**2,11**	**309**	**6,04**
Alcohol	4	0,40	43	0,84
Tabaco	1	0,10	15	0,29
Cafeína	-	-	11	0,22
Drogas	5	0,50	15	0,29
Alimentación	11	1,11	225	4,40
Otros Motivos	**129**	**12,96**	**1.151**	**22,51**
Edad Materna	1	0,10	7	0,14
Edad Paterna	2	0,20	1	0,02
Exposición Paterna	26	2,61	54	1,06
Problema Genético	12	1,21	37	0,72
Informe General	1	0,10	7	0,14
Diagnóstico Prenatal	8	0,80	291	5,69
Lactancia	22	2,21	51	1,00
Otros	57	5,73	703	13,75
TOTAL MOTIVOS	**995**	**100.-**	**5.113**	**100.-**
TOTAL LLAMADAS	**889**		**4.088**	

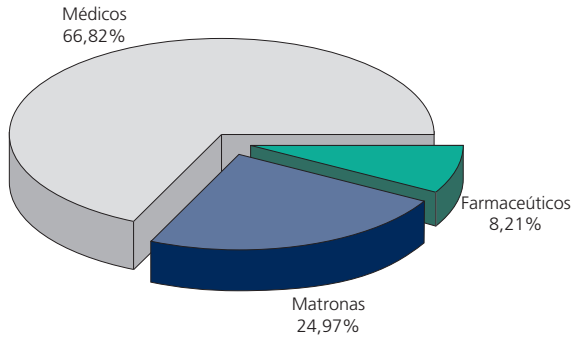
llamadas consultando por exposiciones a agentes físicos (radiografías, resonancias magnéticas, pruebas de medicina nuclear, etc.) (5,43%). Hay que destacar que las llamadas por agentes químicos en el medio laboral (2,71%) y por exposiciones paternas (2,61%) vienen incrementándose en los últimos años[6, 7].

Por último, los Psicolépticos (13,00%) y los Psicoanalépticos (12,09%) siguen siendo los dos subgrupos por los que con más frecuencia se consulta (Gráfica 4). De hecho, un 25% de las llamadas por fármacos corresponde a estos dos subgrupos farmacológicos, mientras que el 75% restante se reparte entre 81 subgrupos.

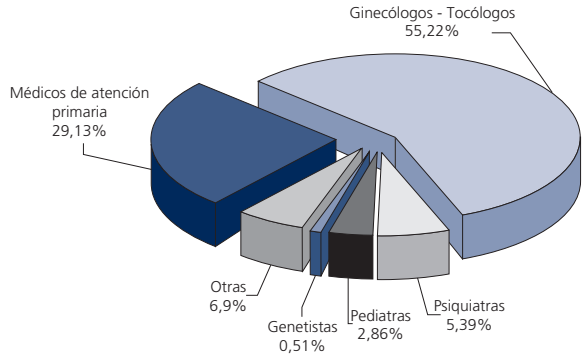
GRÁFICA 1.
EVOLUCIÓN ANUAL DEL NÚMERO DE LLAMADAS REALIZADAS AL SITTE Y SITE



GRÁFICA 2.
DISTRIBUCIÓN DE LAS LLAMADAS AL SITTE POR TIPOS DE USUARIOS



GRÁFICA 3.
DISTRIBUCIÓN DE LAS LLAMADAS AL SITTE POR ESPECIALIDADES MÉDICAS



Características de las llamadas al SITE

Las llamadas atendidas en el SITE durante el año 2009 han sido 4.088, suponiendo 121 llamadas más que el año anterior. Hay que tener presente que en este servicio se atienden consultas de todas las Comunidades Autónomas de España.

En relación con los tipos de usuarios, el 79,94% de las llamadas fue realizado por mujeres embarazadas, y el 13,97%, por mujeres no embarazadas. Sólo el 6,09% de las consultas se incluyen en el apartado de "Otros" (pareja, madre…).

Los medicamentos también son el motivo más frecuente de llamadas al SITE (Tabla 1), representando una proporción del 40,47%, seguidos, en orden decreciente, por las preguntas sobre enfermedades (13,36%) y por las exposiciones ocasionales a agentes químicos (5,26%) y a agentes físicos (4,93%).

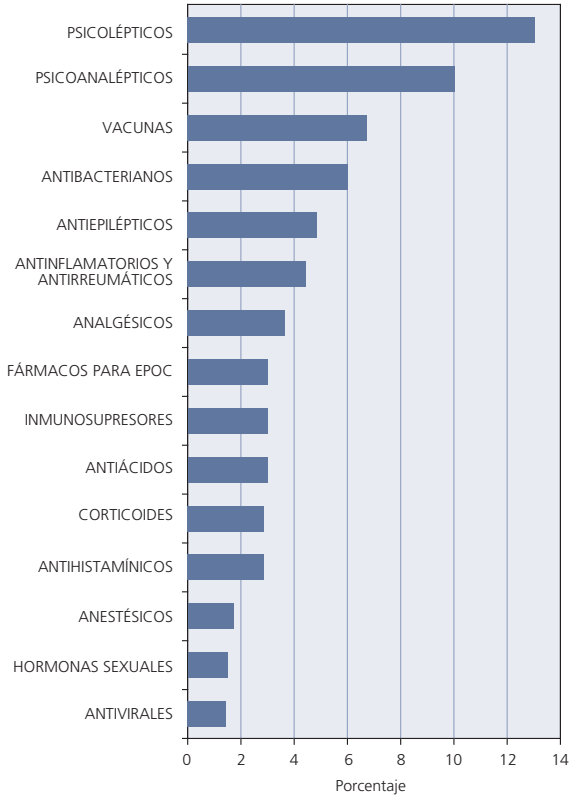
En la Gráfica 5 se exponen los 15 primeros subgrupos farmacológicos por los que se realizaron más consultas al SITE. Los psicolépticos y los psicoanalépticos han sido, al igual que en el SITTE, los fármacos por los que más se ha preguntado, constituyendo un 22% del total de llamadas por fármacos.

Evolución de las llamadas al SITTE por especialistas médicos

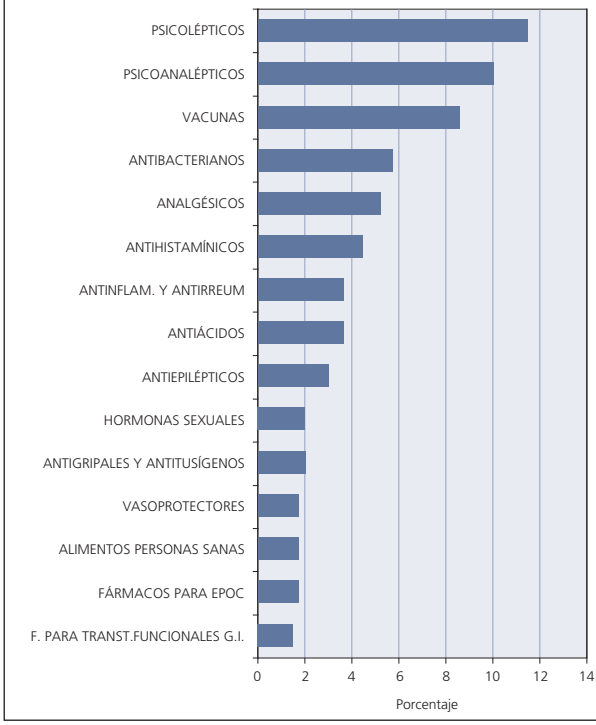
El objetivo de este apartado ha sido conocer la distribución de las llamadas realizadas al SITTE por los médicos según su especialidad, en tres períodos de tiempo (de 1991 al 2000; del 2001 al 2008 y durante el 2009). De esta forma, podemos saber si ha habido algún cambio en los especialistas que llaman, así como si se ha ampliado el número de especialidades. Este conocimiento permite adaptar las medidas de difusión del servicio, así como el tipo de información a difundir.

Como se puede apreciar en la Gráfica 6, en los tres períodos estudiados la especialidad médica que

GRÁFICA 4.
GRUPOS FARMACOLÓGICOS MÁS CONSULTADOS EN EL SERVICIO DIRIGIDO A PROFESIONALES (SITTE)



GRÁFICA 5.
GRUPOS FARMACOLÓGICOS MÁS CONSULTADOS EN EL SERVICIO DIRIGIDO A LA POBLACIÓN GENERAL (SITE)



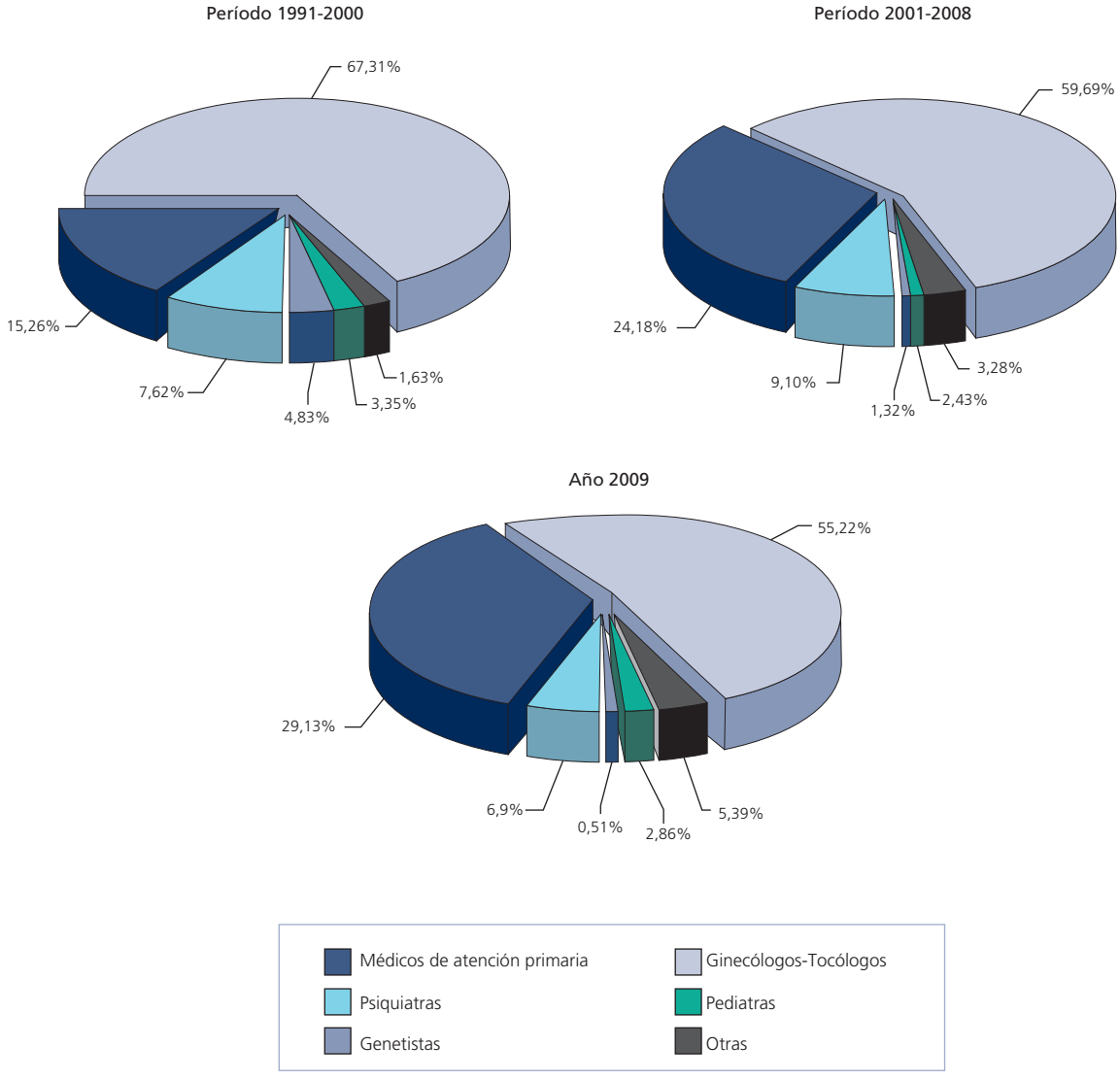
ha realizado mayor número de llamadas al SITTE ha sido la de ginecólogos-tocólogos. Sin embargo, según se observa también en la gráfica, el porcentaje de ginecólogos ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo (desde un 67,31% en el primer período hasta un 55,22% en el último año), mientras que los porcentajes correspondientes a otras especialidades han ido incrementándose paulatinamente. Así, los médicos de atención primaria, que constituían el 15,26% de los médicos que llamaron en el período 1991-2000, han pasado a ser un 24,18% en el período 2001-2008 y un 29,13% en el año 2009. Asimismo, la proporción de psiquiatras que consulta con el servicio también va incrementándose lentamente, habiendo pasado desde un 1,63% en el primer período hasta un 5,39% en el último año analizado.

Comentarios

En primer lugar hay que destacar que durante el año 2009 se ha producido un incremento en el número de llamadas recibidas en el servicio destinado a la población general que, como se ha comentado anteriormente, supone un 3% con respecto a las consultas recibidas en el año anterior. Este incremento se observa fundamentalmente en las llamadas procedentes de Andalucía, con un aumento de casi un 35% con respecto al año anterior, seguido por las procedentes de la Comunidad Valenciana con un 11,52% de llamadas más que en el año 2008.

Con respecto a los motivos de consulta, sigue llamando la atención el elevado número de preguntas sobre psicofármacos. Este hecho, en el caso de la población general puede estar influido por la propia patología psiquiátrica de las pacientes, ya que muchos de estos fármacos se emplean para el control de la depresión, ansiedad, trastornos obsesivo- compulsivos, etc. En el caso de los médicos, este alto número de consultas sobre psicofármacos podría estar influido por el elevado consumo de estos fármacos, por la falta de estudios sobre su utilización durante el embarazo, por la dificultad para interpretar los resultados de los trabajos publicados sobre sus potenciales riesgos

GRÁFICA 6.
DISTRIBUCIÓN POR ESPECIALIDADES MÉDICAS EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO EN EL SITTE



y, por la alarma que surgió en el año 2005 sobre la posible relación entre la utilización de antidepresivos ISRSs y la presencia de cardiopatías en el recién nacido[8]. Todo ello contribuye a que los profesionales sanitarios tengan dudas sobre la seguridad o no del uso de este tipo de tratamientos durante el embarazo. Dentro de este contexto, y por la experiencia obtenida de las llamadas a estos servicios, queremos destacar que con frecuencia, los médicos a los que acude una mujer embarazada tomando psicofármacos, optan por cambiar o quitar el tratamiento que sigue la paciente, sin hacer una cautelosa evaluación del binomio "beneficio materno-riesgo embrionario/fetal", interrumpiendo así tratamientos necesarios de cara a la patología de la mujer.

En la actualidad y para poder realizar correctamente la evaluación de dicho binomio, hay que tener en cuenta muchas más variables que las habitualmente consideradas en las clasificaciones de medicamentos (como las de la FDA y la Australiana, entre otras). Los aspectos más importantes a tener en cuenta son las siguientes:

a) Si hay una clara indicación clínica para la medicación.
b) Si la enfermedad materna responde bien al tratamiento elegido.
c) Si se ha descrito una relación entre el tratamiento y la aparición de defectos congénitos y/o otros efectos adversos.
d) La frecuencia de los defectos relacionados en nuestra población.
e) El incremento del riesgo para estos defectos que implica el tratamiento (dato que en muchos fármacos no está calculado).
f) Si la paciente ha estado expuesta durante el periodo del embarazo en el que existe el mayor riesgo.
g) Si el defecto es, o no, detectable por medios de diagnóstico prenatal.

Por poner un ejemplo con relación a este tema, se puede utilizar el tratamiento con litio para controlar el trastorno bipolar. El riesgo tras la utilización de este fármaco durante el primer trimestre de la gestación es fundamentalmente para cardiopatías congénitas y, en concreto para la anomalía de Ebstein, defecto, que tiene una frecuencia muy baja en nuestra población. Por ello, en aquellas pacientes que respondan bien a esta medicación y en las que no se haya encontrado otra alternativa más segura, puede estar indicado mantener la medicación con litio, si así lo considera el especialista. En estos casos, no hay que olvidar que aun cuando el litio incremente el riesgo para esta valvulopatía, éste es con frecuencia menor al que, por ejemplo, tiene la embarazada para síndrome de Down debido a su edad.

En marzo de este año hemos elaborado una de las Hojas Propositus del ECEMC[9] en la que se exponen unas normas generales a seguir en el caso de tratamientos psiquiátricos durante el embarazo. No se pueden elaborar guías más específicas ya que, como se ha explicado más arriba, cada paciente necesita una valoración individualizada, en la que poder contar con la ayuda de un servicio de información sobre teratógenos (como el SITTE y SITE) es de una valiosa ayuda.

****

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

****

Referencias

1. ENTIS (European Network of Teratology Information Services) Acceso: http://www.entis-org.com
2. OTIS (Organization of Teratology Information Services). Acceso: http://www.otispregnancy.org
3. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Arnon J, Vial T, Rodriguez-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.
4. De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosiani G, Straface G, Clementi M. First-trimester Itraconazole Exposure and pregnancy outcome. A prospective cohort study of women contacting teratology Information Services in Italy. Drug Safety 2009; 32: 239-244.
5. Schaefer C, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: an observational study of the Berlin institute for clinical teratology and drug risk assessment during pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2010; 281(2): 221-227.
6. 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. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol. 2008; V, 7: 114-118. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf
7. Fernández Martín P, Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, García Benítez MR, Real Ferrero MM, Ortega Mateo A, Martínez-Frías ML. Actividad de los servicios de información sobre teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2008. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol. 2009; V, 8: 116-119. Acceso: http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.pdf
8. FDA. U.S. Food and Drug Administration (2005). FDA NEWS & EVENTS: Newsroom. Press Announcements; December 8, 2005: FDA Advising of Risk of Birth Defects with Paxil. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2005/ucm108527.htm
9. Fernández P, Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, García Benítez MR, Real Ferrero MM y Martínez-Frías ML. Psicofármacos y embarazo. PROPOSITUS nº 19: Hoja Informativa del ECEMC. Marzo 2010.

PÓSTERS PRESENTADOS EN LA XXXIII REUNIÓN DEL ECEMC, CELEBRADA EN SANT ESTEVE SESROVIRES (BARCELONA) DURANTE LOS DIAS 12-13 DE NOVIEMBRE DE 2010

P.1
HETEROTAXIA: SÍNDROME DE IVEMARK O ISOMERISMO DERECHO

R. Martín Pérez[1], M.V. Esteban Marfil[1,3], J.F. Expósito Montes[2], F.J. Alados Arboledas[2], M.L. Martínez-Fernández[3,4]

[1]Neonatología. UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario. Jaén.
[2]Cardiología Infantil. UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario. Jaén.
[3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.
[4]Laboratorio de Citogenética del ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

INTRODUCCION:
El término **heterotaxia** proviene de las palabras griegas "heteros" (diferente) y "taxis" (ordenamiento) y comprende un conjunto de defectos congénitos resultantes del fallo para establecer la normal asimetría visceral derecha-izquierda que tiene lugar en los primeros 30 días del desarrollo embrionario. En su sentido más amplio incluye cualquier disposición de los órganos diferente al situs solitus, lo cual incluiría al situs inversus totalis. Sin embargo, para muchos autores, heterotaxia es sinónimo de **situs ambiguus**, en el que cualquier órgano interno asimétricamente posicionado puede ser anormal en los individuos afectados, existiendo por lo tanto un marcado polimorfismo en el patrón de malformaciones detectadas (renales, biliares, intestinales, de línea media…). Dentro de los síndromes heterotáxicos, la falta total de asimetría visceral se conoce como **isomerismo**, que puede ser derecho o izquierdo. Los casos iniciales descritos por Ivemark (1955) presentaban asplenia junto a malformación cardiaca (isomerismo derecho), y posteriormente dicho epónimo se ha generalizado para referirse también a los casos con poliesplenia (isomerismo izquierdo).
Existen diversos patrones de transmisión (AR, AD y ligado a X), y se han identificado mutaciones en 6 genes, asociadas con situs ambiguus en humanos: *ACVR2B, LEFTYA, CRYPTIC, ZIC3, CRELD1 y NKX2.5*. Los cuatro primeros intervienen en el diseño izquierda-derecha en modelos animales y los otros dos en el desarrollo de varios defectos cardiacos. También se ha asociado con exposiciones ambientales (diabetes materna, uso de cocaína en el primer trimestre, gemelos monocigotos…).

CASO CLINICO:
RN varón que ingresa en nuestra Unidad de Neonatología por diagnóstico prenatal de cardiopatía compleja. Corresponde a la primera gestación de padres sanos, de 30 y 31 años, no consanguíneos y sin antecedentes de interés. Gestación controlada, que cursa sin incidencias. No exposiciones ambientales ni a fármacos. En **ecografía prenatal** de semana 18 se detecta cardiopatía compleja. Parto instrumental a las 39 semanas, Apgar 7-9, reanimación tipo III. Somatometría: Peso: 3.140 g.; Talla: 45 cm.; PC: 35 cm. Facies: ojos pequeños, epicanto, labios finos, filtrum pronunciado. Arteria umbilical única. Sin otras anomalías externas.
Estudios complementarios:
Rx tórax: cardiomegalia, situs ambiguus. **Ecocardio-doppler y cateterismo diagnóstico:** Aurícula única, drenaje venoso sistémico y pulmonar anómalo (consistente en interrupción de vena cava inferior con drenaje directo de suprahepáticas a la aurícula y drenaje venoso inferior a través de vena ácigos hasta vena cava superior izquierda que conecta con parte izquierda de la aurícula y venas pulmonares derechas a la parte derecha de la aurícula única) y doble salida de ventrículo derecho con CIV subaórtica amplia. **Ecografía abdominal:** Asplenia. Agenesia renal derecha. Área hepatobiliar normal. **Gammagrafía renal:** Confirma agenesia renal derecha. **TAC craneal:** Normal. **Cariotipo de alta resolución:** Normal, 46 XY. **MLPA para regiones subteloméricas:** Normal.
Evolución: Se traslada a Hospital de referencia, para corrección quirúrgica, con cierre de CIV y septación auricular, precisando reintervención a los 7 meses por hipertensión pulmonar grave debida a oclusión de venas pulmonares derechas. Complicaciones: Bloqueo AV completo y mediastinitis profunda.
Desde el punto de vista general, evoluciona con fallo de medro en los primeros meses de vida, corregido en la actualidad. El desarrollo psicomotor a los 18 meses es normal.
COMENTARIOS:
Mientras que el situs inversus totalis no suele asociarse a defectos cardiacos, esto sí ocurre con alta frecuencia en el situs ambiguus (83% en los casos de isomerismo izquierdo y en el 100% de los casos de isomerismo derecho), siendo además defectos de gran complejidad, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 64% y 29% respectivamente.
La ecocardio-doppler fetal es una herramienta eficaz para el diagnóstico prenatal que permite el abordaje precoz y correcto de las cardiopatías detectadas.
Asimismo, es muy importante conocer las anomalías extracardiacas asociadas para realizar un adecuado diagnóstico y seguimiento de las mismas.

P.2
SÍNDROME LUMBOCOSTOVERTEBRAL

C. Salido[1], M. Porcar[1], T. Aracil[1], P. Aymerich[1], L. Marco[1], A. Sanchis[1,2]

[1]Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.
[2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
El síndrome lumbocostovertebral (SLCV) es infrecuente y poco conocido (se han descrito unos 20 casos) y se caracteriza por anomalías costovertebrales y de la musculatura del tronco. Incluye hemivértebras, ausencia de costillas, mielomeningocele anterior e hipoplasia de la pared anterior abdominal, que se manifiesta como una hernia lumbar congénita. Se ha descrito también disrafismo espinal posterior, hepatopatía, artrogriposis, cardiopatía y agenesia renal como defectos asociados.

Se postula que pueda deberse a un único defecto que ocurriría entre la 3ª y 5ª semanas de gestación, tiempo en que el mesodermo, entre ectodermo y endodermo a ambos lados de la notocorda, se diferencia para formar los somitas, dando lugar al esclerotomo (procesos costales y vertebrales), miotomo (musculatura esquelética del tronco) y dermatomo (capas profundas de la piel y tejido celular subcutáneo). La disgenesia del 1er miotomo lumbar, sería responsable de la hernia lumbar en estos pacientes. En esas semanas se cierra el tubo neural y puede fallar la formación de los riñones dando lugar a agenesia renal. Tanto los defectos del tubo neural como la agenesia renal se han descrito en el SLCV.

La hernia lumbar de la pared es un defecto infrecuente que puede ocurrir a cualquier nivel entre la costilla 12ª y la cresta ilíaca. Puede suceder en el triángulo superior (Grynfelt Lesshaft) (lo más frecuente), o en el inferior (Petit). Clínicamente se manifiesta como la protrusión de una masa en el flanco que aumenta con el llanto y se reduce fácilmente. Existe una clara asociación entre la hernia lumbar de la pared y los casos de SLCV.

Este tipo de defectos se han observado en hijos de madre diabética y en casos de exposición intrauterina al ácido lisérgico. En ratas, la exposición intraútero a la purina 2 Cloro 2 deoxiadenosina reproduce en los fetos el espectro de las malformaciones observadas en el SLCV.

CASO CLÍNICO:
Recién nacida, 1ª hija de padres no consanguíneos, que presenta tumoración blanda de 3 cm. en hipocondrio derecho, que protruye con el llanto, y otra en 5º espacio intercostal, que se retrae con la inspiración. En el **diagnóstico por imagen** destaca herniación de la pared abdominal derecha, con un orificio por el que se hernia el hígado con el aumento de presión. Presenta además agenesia renal derecha. **Radiográficamente** se observa ausencia de 4º arco costal, con presencia de arco posterior y anomalías vertebrales de la 5ª a la 10ª vértebras. **Cariotipo de alta resolución:** 46,XX. Desarrollo físico y psicomotor normal al año de vida. Cirugía reparadora a los 6 meses de vida.
Este caso representa el primero identificado en el ECEMC, lo que ofrece una frecuencia de 1 por cada 2.561.152 recién nacidos.

P.3
SÍNDROME DE WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH CON EXTREMO RETRASO DEL CRECIMIENTO PRE Y POSTNATAL

L. Sanguino López[1], J. González de Dios[1,3], O. Manrique Moral[2], R. García Martínez[1]

[1]Unidad de Neonatología.
[2]Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.
[3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724) Madrid.

INTRODUCCIÓN: Los síndromes progeroides comprenden entidades clínicas caracterizadas por un envejecimiento precoz y una apariencia senil desde el nacimiento o la infancia temprana. Entre ellos, la progeria neonatal o Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, se presenta como un grave retraso de crecimiento de origen prenatal, junto con unas características fenotípicas determinadas, entre las que destacan marcada lipoatrofia, pseudohidrocefalia, sutura anterior muy amplia, suturas dehiscentes, venas de cuero cabelludo prominentes, cabello escaso e irregularmente distribuido y, a menudo, dientes neonatales. Es una enfermedad muy poco frecuente y desde los primeros casos descritos por Rautenstrauch en 1977 y Wiedemann en 1979, se han publicado alrededor de 35 casos. La patogenia de esta enfermedad es desconocida y se postula una herencia autosómica recesiva -hay 6 pares de hermanos afectos en el total de casos descritos- y una posible relación con un defecto en los mecanismos de reparación del ADN. Presentamos el caso de una niña con criterios clínicos compatibles con Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch con un extremo retraso del crecimiento pre y postnatal.
CASO CLÍNICO: Niña recién nacida a término (39 semanas), producto de segunda gestación (la primera gestación termina en aborto), de padres no consanguíneos, sanos y jóvenes (padre 24 años y madre 29). **Antecedentes** de talla baja en familia materna. Tío materno nacido con 34 semanas de gestación, que fallece en primera semana de vida sin conocer causa exacta. No hábitos tóxicos maternos. Gestación controlada complicada con retraso de crecimiento intrauterino desde semana 17. **Amniocentesis** con cariotipo 46,XX normal. En la semana 24, ante decalaje de cuatro semanas, se realiza **RMN** en la que se constata ventriculomegalia, sin otros hallazgos significativos. **Doppler** en todo momento sin alteraciones. Líquido amniótico normal hasta la semana 35, en la que aparece oligoamnios. Cesárea electiva a las 39 semanas. APGAR 4/8. Precisa reanimación con oxígeno y ventilación con presión positiva intermitente. Datos antropométricos al nacimiento: peso: 835 g., longitud: 31 cm. y perímetro cefálico: 28 cm., todo muy por debajo del percentil 3.
A la **exploración física** impresiona de macrocefalia, con frente muy prominente, fontanelas anterior y posterior muy amplias y suturas dehiscentes. Venas de cuero cabelludo muy marcadas. Pelo escaso, fino, deslustrado y de distribución irregular. Facies triangular con hipoplasia medio-facial. Lesión macular color rojo claro en glabela y párpado izquierdo. Micrognatia. Raiz nasal ancha y plana. Encías hipertróficas. Orejas de implantación límite hipoplásicas. Paladar ojival íntegro. Los ojos impresionan de megalocórnea y turbidez corneal; midriasis llamativa con poca respuesta a la luz. Manos y pies algo toscos, con dedos largos. Caderas normales. Hipotonía cervical con buen tono de extremidades; prensión palmoplantar positiva, y reflejo de Moro en un tiempo; succión débil. Resto sin hallazgos.

En la **evolución**, presenta un distress respiratorio transitorio con necesidades de oxígeno durante 36 horas y trombocitopenia leve transitoria. Dificultad inicial para la succión, logrando succión completa de tomas a los 22 días de vida; desde entonces no presenta problemas de alimentación. **Ecografía y RMN cerebral**: ventriculomegalia de laterales con mayor prominencia de astas occipitales (colpocefalia). **Ecografía cardiaca y abdominopélvica** sin alteraciones significativas. **Serie ósea**: subosificación de ambos parietales e imágenes de craneolacunia. **Examen oftalmológico**: edema corneal izquierdo transitorio, retina y tensión ocular normal. **Estudio genético con Microarray CGH**: normal. Hipertirotropinemia con valores normales de FT4 hasta el momento. **Estudios analíticos**: perfil lipídico normal, GH: 4,3 ng/ml, IGF-1: 32 ng/ml, Insulina <2 mcg/ml, albúmina y prealbúmina normales. Pendiente de Potenciales evocados auditivos.
Actualmente tiene 3 meses y medio de vida, pesa 1.235g., tiene una talla de 37 cm. y un perímetro cefálico de 33 cm., lo que supone un importante fallo de medro, con una ganancia media mensual de 115 g. de peso, 2,3 cm. de talla y 1,5 cm. de perímetro cefálico. A nivel de desarrollo psicomotor, presenta hipotonía cervical (difícil de valorar por gran macrocefalia relativa), buen tono de tronco y extremidades, adecuado contacto con el medio con sonrisa social, lleva las manos a la línea media y globalmente parece dentro de límites normales para su edad.
COMENTARIOS: Aunque el diagnóstico genético no es posible hoy en día, y es probable una heterogenicidad genética en relación con la relativa variabilidad clínica descrita en los pacientes con Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, el fenotipo tan característico permite hacer un diagnóstico clínico fiable en niños con esta rara enfermedad. A pesar de su escasa frecuencia es una causa a tener en cuenta en niños con retraso del crecimiento intrauterino, que en nuestro caso fue extremo, el único en la literatura con peso al nacimiento menor a 1.000 g.

P.4
SÍNDROME DE EMANUEL: UN PATRÓN MALFORMATIVO RECONOCIBLE

A. González Espín[1], M.V. Esteban Marfil[1,2], C. Santiago Gutiérrez[1], J.A. Cózar Olmo[1], J. De la Cruz Moreno[1]

[1]UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario. Jaén.
[2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
El Síndrome de Emanuel (SE) se caracteriza por múltiples anomalías congénitas (microcefalia, apéndices y fositas preauriculares, fisura palatina, anomalías cardiacas y renales…) junto con retraso global del desarrollo, generalmente grave. Está causado por la presencia de un cromosoma supernumerario derivativo que contiene material de los cromosomas 11 y 22. El origen de este desbalance es una malsegregación 3:1 de una traslocación balanceada parental entre los brazos largos de los cromosomas 11 y 22, que es la traslocación recíproca recurrente más frecuente en humanos, habiéndose documentado los puntos de rotura en las regiones 11q23 y 22q11. En la mayor parte de los casos, el progenitor portador de la traslocación balanceada es la madre. Los riesgos de recurrencia calculados son de 23-37% de abortos espontáneos, RN con traslocación balanceada 55% y 41%, según el portador sea la madre o el padre, respectivamente; y RN con SE entre 1,8 y 5,6%, con riesgo algo mayor si la portadora es la madre (5-6%).

CASO CLINICO: Recién nacida que ingresa en neonatología por bajo peso y síndrome polimalformativo. Se trata de la primera gestación de padres sanos, no consanguíneos, de 33 años el padre y 35 la madre. Embarazo controlado, que cursa con diabetes gestacional, en tratamiento con dieta. Cesárea a las 36 semanas por CIR, oligoamnios y presentación podálica. Apgar 6-9, reanimación tipo II. Peso: 1.900 g. (>P10); Talla: 45 cm. (P10); PC: 30 cm. (<P10). Microcefalia. Moldeamiento craneal, con dolicocefalia y plagiocefalia. Microftalmía, hendiduras palpebrales estrechas con desviación descendente. Orejas grandes de implantación baja, con fosita preauricular bilateral y apéndice preauricular izquierdo. Microrretrognatia. Fisura de paladar blando en V, paladar duro muy ojival. Limitación a la abducción de caderas. Hipotonía axial, mala succión.
Exámenes complementarios:
Rx tórax: normal. **Ecografía cerebral**: normal. **Ecografía abdominal:** Dilatación pielocalicial izquierda de 13 mm. **Ecografía de caderas:** Hiperlaxitud ligamentosa de cadera izquierda. **Ecocardio-doppler:** Persistencia de conducto arterioso, que se mantiene a los 2 meses de vida, sin repercusión hemodinámica. **Fondo de ojo:** normal. No pasa otoemisiones acústicas, pendiente realización de potenciales evocados auditivos.
Cariotipo: Cromosoma extra marcador (47,XX+mar). Cariotipo paterno: 46,XY
Cariotipo materno: Traslocación balanceada 11-22: 46,XX,t(11;22)(q23;q11). El cromosoma 22 derivativo es igual al cromosoma extra marcador de la hija.
Se realiza FISH para región 22q11.2 (Tuple 1) y para región subtelomérica 11q, que muestra que el cromosoma extra marcador contiene material de los cromosomas 22 y 11.
Evolución: Problemas con la alimentación. Reflujo gastroesofágico. Laringomalacia. Se remite precozmente a centro de atención infantil temprana.
COMENTARIOS:
El conocimiento de las anomalías e historia natural de este síndrome nos permite realizar estrategias anticipatorias en los cuidados de nuestra paciente.
El conocimiento del riesgo de recurrencia es imprescindible para la adecuada información genética y para ofertar diagnóstico prenatal o preimplantatorio.

P.5
SÍNDROME DE SIMPSON-GOLABI-BEHMEL DE PRESENTACIÓN ATÍPICA

T. Ballesteros Lara[1], M.C. Martínez Padilla[2], M.V. Esteban Marfil[1,5], A. Torres Torres[3], A. Lara Palma[3,5], P. Lapunzina Badía[4,6]

[1]Neonatología. UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario. Jaén.
[2]UCI Pediátrica y Neonatal. UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario. Jaén.
[3]Servicio de Pediatría. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda.
[4]Servicio de Genética Médica. Registro Español de Síndromes de Sobrecrecimiento. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
[5]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras

(CIBERER. U724). Madrid.
[6]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U753). Madrid.

INTRODUCCION: El síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SSGB) se caracteriza por macrosomía pre y postnatal, rasgos faciales característicos y retraso mental, junto con otros múltiples y variables hallazgos, no habiéndose establecido criterios para el diagnóstico clínico. Está causado por mutación/deleción en cualquiera de los 8 exones del gen glipicán 3 (*GPC3*), localizado en Xq26, con herencia ligada a X, afectando por tanto a varones, aunque las mujeres portadoras pueden presentar manifestaciones fenotípicas del síndrome. Aproximadamente el 50% de las deleciones afectan al exón 8, y la mayoría de la mutaciones puntuales al exón 3, que es el de mayor tamaño. No se ha encontrado correlación fenotipo-genotipo.
Comunicamos un caso de este síndrome, con historia familiar positiva, sin el fenotipo clásico al nacimiento y con otras anomalías que no hemos encontrado descritas en la literatura.
CASO CLINICO: Recién nacido varón trasladado a nuestro hospital por hernia diafragmática congénita. **Antecedentes obstétricos**: Primera gestación de madre de 18 años con rasgos dismórficos, consistentes en facies tosca, hendiduras palpebrales cortas y descendentes, pliegues epicánticos, hipertelorismo, puente nasal ancho, mentón prominente y clinodactilia de quinto dedo de ambas manos. Impresiona de inteligencia limítrofe. Embarazo no controlado hasta 20 días antes del parto, detectándose polihidramnios. Parto vaginal a las 37 semanas. Cianosis y distrés respiratorio al nacimiento. Apgar: 2-4-8. Reanimación tipo III.
Exploración: Peso al nacer: 2.800 g. (P 25-50). Facies algo tosca. Hipertelorismo. Hendiduras palpebrales descendentes. Puente nasal ancho. Boca grande con comisuras labiales dirigidas hacia abajo. Paladar ojival. Pliegues palmares y plantares profundos. En los meses siguientes al nacimiento se hacen evidentes, además, surcos y piel redundante en la glabela, narinas antevertidas y pliegues epicánticos. No desarrolla sobrecrecimiento.
Rx tórax: Hernia diafragmática izquierda.
Evolución: Tras intervención de hernia diafragmática (un defecto amplio, con identificación en hemitórax izquierdo de asas intestinales, lóbulo hepático izquierdo, bazo y fundus gástrico), presenta post-operatorio de evolución tórpida, con quilotórax izquierdo y posteriormente recidiva de la hernia diafragmática. Precisó ventilación mecánica prolongada y traqueostomía, evolucionando a insuficiencia respiratoria crónica dependiente de O_2. Presentó asimismo múltiples cuadros sépticos, varias crisis de taquicardia supraventricular paroxística que precisaron administración de adenosina y repetidos episodios de pseudo-obstrucción intestinal, con estudio radiológico gastrointestinal normal, que motivaron realización de gastrostomía y piloroplastia. **Desarrollo motor grosero** algo retrasado, con buena respuesta psicoafectiva. Precisó varios reingresos tras su alta de UCI, por reagudizaciones respiratorias, falleciendo como consecuencia de uno de ellos a los 9 meses de edad.
Exploraciones complementarias realizadas durante su ingreso: **Ecografía abdominal:** Normal. **Ecografía cerebral:** Normal. **Ecocardio-doppler:** Normal. **TAC torácico:** Hipoplasia pulmonar izquierda. Hiperinsuflación compensadora de pulmón derecho. Disminución de calibre de bronquio principal izquierdo. Disrafia espinal laminar posterior de apófisis espinosas dorsales desde D1 a D9. (Este último hallazgo se visualiza también en Rx de tórax). **RMN cerebral:** Hidrocefalia externa, sin otras anomalías. **Fibrobroncoscopia flexible:** Tráquea normal, con bronquio traqueal accesorio en cara lateral derecha. Disminución de calibre de bronquio principal izquierdo. **Cariotipo de alta resolución:** Normal 46,XY. **MLPA para regiones subteloméricas:** Normal. A los 8 meses de vida, se realiza estudio molecular por técnica **MLPA** con sondas específicas para ***GPC3* y *GPC4*** en el niño, y posteriormente en la madre, que demuestra alteración en la dosis génica en los exones 4 y 5 debida a deleción parcial de dicho gen.
COMENTARIOS: Los rasgos faciales no excesivamente prominentes al nacer y la ausencia de macrosomía, motivaron la falta de sospecha clínica inicial respecto a síndromes con sobrecrecimiento, por lo cual llamamos la atención sobre la necesidad de la reevaluación periódica de todo niño dismórfico sin diagnóstico.
No hemos encontrado descritos en la literatura algunos signos presentes en nuestro caso, tales como los surcos palmares y plantares profundos del niño y la clinodactilia de quinto dedo de la madre.
Destacamos el fenotipo materno como uno de los datos que nos condujo a la sospecha clínica y finalmente confirmación diagnóstica.

P.6
DIAGNÓSTICO PRENATAL DE MALFORMACIÓN CEREBRAL EN DOS HERMANOS AFECTADOS DE ENFERMEDAD PEROXISOMAL

M.M. García-González[1,2], M. Vázquez-Ruiz[1], M. García-Cusco[1], P. Villalobos-Arévalo[1], A. Cabacas-García[1], N. Roig-Fort [1]

[1]Servicio de Pediatría. Fundació Salut Empordà. Figueres (Girona).
[2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
Las malformaciones del sistema nervioso central (SNC) que se diagnostican por ecografía prenatal pueden ser secundarias a trastornos neurometabólicos que afectan el desarrollo embriológico del SNC desde etapas precoces de la gestación. Presentamos dos hermanos afectados de una enfermedad peroxisomal (Enfermedad de Zellweger). El primer caso se había diagnosticado por ecografía prenatal de malformación de Dandy-Walker. El segundo caso no presentó alteraciones ecográficas, pero también estaba afecto.

CASO CLÍNICO:
Caso 1: Corresponde a una primera gestación de padres jóvenes de origen magrebí, consanguíneos de primer grado, sin antecedentes patológicos ni familiares remarcables. La gestación no fue controlada hasta la semana 26, en la que se detectó por ecografía una alteración a nivel de fosa posterior compatible con Dandy-Walker. Se efectuó amniocentesis y se le practicó un cariotipo de alta resolución con resultado normal (46,XY). Parto eutócico a las 39 semanas. Peso: 3.000 g. Apgar 8/10. **Exploración neonatal:** hipotonía global, facies inexpresiva con rasgos dismórficos, ptosis palpebral izquierda. Dificultades de succión-deglución. Al mes de vida se detectó hepatomegalia con aumento de transaminasas. Se efectuó **estudio neurometabólico** que mostró resultados compatibles con enfermedad peroxisomal (elevación de ácidos grasos de cadena muy larga). Presentó distrofia progresiva y fue éxitus a los 7 meses de edad. La familia denegó la autopsia.
Caso 2: Hermana del caso anterior. La gestación cursó sin incidencias, con ecografías prenatales normales. Parto eutócico a las 41 semanas. Peso: 2.750 g. Apgar 8/9. **Exploración neonatal:** hipotonía axial, nistagmus, dismorfia craneofacial. Presentó convulsiones. Se efectuó **estudio neurometabólico**, que confirmó el mismo diagnóstico de enfermedad peroxisomal. La **evolución** clínica fue hacia la distrofia

progresiva, siendo éxitus a los 6 meses de edad.

COMENTARIOS:
Queremos remarcar la posibilidad de que enfermedades congénitas del metabolismo, como las enfermedades peroxisomales, puedan cursar con malformaciones del sistema nervioso central. El interés se centra en la posibilidad de efectuar un asesoramiento genético adecuado e incluso, en algunas enfermedades neurometabólicas, un tratamiento precoz eficaz.
La malformación de Dandy-Walker es una entidad muy heterogénea (52 etiologías diferentes en OMIM) y puede estar causada por enfermedades neurometabólicas. Es mayor el riesgo en familias consanguíneas, ya que en muchos casos la herencia es autosómica recesiva. Dado el escaso control gestacional de muchos embarazos de familias inmigrantes, las dificultades idiomáticas y los condicionamientos sociales y religiosos, resulta complejo poder efectuar un adecuado estudio y seguimiento. Hay que destacar que, a pesar de que las ecografías prenatales normales del segundo caso podrían hacer pensar que el feto no estaría afectado, es muy heterogéneo el grado de afectación neuroanatómica y, por tanto, ecográfica.

P.7
PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO ASOCIADO A PERSISTENCIA DE CLOACA

A. Pantoja[1], R. Martín-Crespo[2], I. Ramírez[2], M.C. Segoviano[2], P. Santos[1], L. García[1], F. Estévez[1], V. Félix Rodríguez[1,3], R. Luque[2], A. Ureta[1]

[1]Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
[2]Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
[3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN: La persistencia de cloaca (PC) es la malformación anorectal, vaginal y urogenital más compleja en niñas. Se define como un defecto en el cual el recto, una o dos vaginas y el tracto urinario convergen dentro de un canal común.
La presencia de genitales ambiguos en niñas con defecto cloacal fue descrita, por primera vez, por Broster en 1956, habiéndose publicado sólo casos aislados, todos con cariotipo normal 46,XX, y ausencia de defecto suprarrenal o endocrinológico.
CASO CLÍNICO: Recién nacida que ingresa por síndrome polimalformativo, atresia anal, genitales ambiguos y sospecha de peritonitis de diagnóstico prenatal. Madre: 31 años, secundigesta, no consanguinidad entre los padres. Embarazo: Serología negativa. Ecografias seriadas desde la 20 semana de gestación. A la semana 32: ureterohidronefrosis bilateral, masa suprapúbica delimitada entre vasos umbilicales de contenido heterogéneo, vejiga pequeña en situación inferior. Oligoamnios. Se indica cesárea electiva. Peso al nacimiento 1.844 g. **Exploración:** Fenotipo normal. Abdomen distendido por una gran masa central de consistencia semielástica. Atresia anal. Genitales ambiguos: estructura pseudofálica con vestigio de meato uretral en la punta (del que sale orina) y en su base dos repliegues cutáneos a modo de labios cerrando la abertura de un seno urogenital.
Exámenes complementarios: Analítica normal. Estudio hormonal suprarrenal: normal. **Cariotipo:** 46,XX normal. SRI: negativo. **Rayos X de abdomen:** columna normal. Opacificación abdominal central. **Ecografía** abdominopélvica: se confirman los hallazgos prenatales, hidrometrocolpos.
Uretrocistografía: visualización de cloaca, canal común para uretra, vagina y colon. Reflujo vesicoureteral izdo. de alto grado. Enema opaco por colostomía distal, visualización del defecto.
RMN abdominal: riñones en herradura, ureterohidronefrosis bilateral. En pelvis se identifican tres cavidades, una anterior (vejiga) y otras dos en el mismo plano que podrían corresponder a vagina distendida y recto. Inferior a las tres cavidades, se identifica un punto de unión que se continúa con un conducto común y un orificio único perineal.
EVOLUCIÓN: Se interviene en las primeras horas de vida, objetivándose PC, hidrometrocolpos (que se drena), no visualización de genitales internos. Se practica colostomía en dos cabos. A los dos meses se realiza uretrotomía perineal y endoscopia, visualizándose un canal común largo (5 cm.) de la cloaca y los orificios de los sistemas urinario, vaginal y rectal.

DISCUSIÓN: La **PC** tiene una frecuencia de 1/50.000 RNV. La incidencia de pseudohermafroditismo femenino (**PHMF**) asociado a PC es desconocida (Karlin encuentra cuatro casos entre 54 pacientes con PC), es una entidad distinta en el espectro de PC con anomalías más complejas. El pseudofalo no contiene cuerpos cavernosos y puede no tener canal uretral, uretra estrecha e hipoplásica o de calibre casi normal. La uretra fálica puede representar el canal común cloacal o uretrovaginal pero puede ser un canal accesorio, abierto a la cloaca o seno urogenital.
En PC y PHMF son frecuentes: hidrometrocolpos, megaureter, hidronefrosis, uréteres ectópicos, atresia de estructuras Mullerianas (útero y vagina a menudo ausentes o displásicos). Se ha descrito: asociación VACTERL, pabellones auriculares bajos, retraso del desarrollo y mental. Las malformaciones renales pueden ser causa de muerte al nacer o posteriormente.
La etiopatogenia no se conoce, se sugiere una secuencia malformativa del septo uro-rectal, fallo de fusión del septo uro-rectal con la membrana cloacal o anomalía en la migración del mesodermo de la parte caudal del embrión. Se han encontrado genes en las regiones 13q32.2-q34 que regulan las estructuras anogenitales, cuyas alteraciones pueden conducir a este espectro de defectos. La longitud del canal común determina el tipo de reparación y pronóstico (A. Peña). Un canal largo (>3 cm.; 38% de casos) tiene alta incidencia de defectos asociados y peores resultados funcionales.

P.8
DISPLASIA TANATOFÓRICA TIPO I EN RECIÉN NACIDO

J. Rosal Roig[1,2], N. Rodríguez Zaragoza[1], A. Sorní Hubrecht[1], A. Aguiló Sabaté[1], P. Genaró Jornet[1], J. Mercé Gratacós[1]

[1]Servicio de Pediatría. Hospital Verge de la Cinta. Tortosa.
[2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
Descrita en 1967 por Maroteaux, la displasia tanatofórica (DT) es la osteocondrodisplasia más común de las incompatibles con la vida. Pertenece al grupo de las condrodisplasias, junto a la acondroplasia, la hipocondroplasia, la osteogénesis imperfecta y la acondrogénesis entre las más comunes. Predomina en varones (2/1). De herencia

autosómica dominante, la mayoría de los casos son de novo. Las características morfológicas, radiológicas e histopatológicas permiten su diagnóstico y clasificación, que se confirmará con la determinación de la mutación R248C en el gen del receptor 3 del factor del crecimiento de fibroblastos (*FGFR3*) localizado en el cromosoma 4 (4p16.3).
Se diferencian dos tipos según su morfología: el **Tipo I** se caracteriza por micromelia, huesos largos incurvados en forma de auricular de teléfono y aplanamiento de los cuerpos vertebrales. El **Tipo II** presenta huesos largos cortos, pero no incurvados y cráneo en trébol.
CASO CLÍNICO:
Antecedentes familiares: Etnia magrebí, no consanguinidad, no casos anteriores.
Antecedentes del embarazo: Primigesta sana de 27 años, mal controlada. No ecografías. No factores teratogénicos ni enfermedades intercurrentes. Parto: a las 35 semanas, cesárea, polihidramnios. Apgar 1/1/1. RN malformado, Peso: 2.225 g.; Talla: 34 cm.; PC: 35 cm. Cianosis generalizada e hipotonía, distrés respiratorio. Fallece a los 30 minutos.
Morfología: Enanismo, macrocefalia con prominencia frontal, depresión del puente nasal, orejas de implantación baja, cuello corto, tórax estrecho en campana, severo acortamiento micromélico de las 4 extremidades, dedos cortos, pliegues de piel redundantes en extremidades.
Radiología: Acortamiento de los huesos largos, fémures en auricular de teléfono, aplanamiento de los cuerpos vertebrales con aumento de los espacios intervertebrales.
Anatomía Patológica: Macroglosia, hipoplasia pulmonar, hepatomegalia. La histología ósea evidencia inmadurez y desorganización en zonas de crecimiento epifisario, columnas condrocitarias cortas y con escasa diferenciación.
Genética molecular (estudio hecho por el grupo de la Dra. Ángela Nieto)**:** Mutación R248C del *FGFR3*.
COMENTARIO:
La baja frecuencia 0,17/10.000 RNV y 9,8/10.000 RNM y la posibilidad de ILE han hecho desaparecer estas displasias de las casuísticas de RN vivos. El diagnóstico prenatal ecográfico es fácil, pero es preciso concretarlo con estudios de genética molecular por la relevancia del diagnóstico y del consejo genético que se derivará. La tecnología de microarrays ha facilitado mucho la realización de estudios moleculares y el correcto diagnóstico de las Displasias Esqueléticas.
Este caso que reúne todas las características de la DT tipo I, creemos que facilita su revisión, de interés principalmente para las nuevas generaciones que difícilmente verán un RN con esta patología.

P.9
SEGUIMIENTO DE UN ENANISMO CONGÉNITO GRAVE HASTA SU DIAGNÓSTICO

F. López Grondona, P.I. Navas Alonso, A. Pantoja Bajo, C. Villalba Castaño, M.C. Segoviano Lorenzo, N. Crespo Madrid, A. Holgueras Bragado, M. Güemes Hidalgo, M.P. Rojo Pórtoles, V. Félix Rodríguez*, A. Ureta Huertos

Unidad de Neonatología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
**Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.*

INTRODUCCIÓN:
El enanismo acromesomélico, descrito por Maroteaux en 1971, es un enanismo de transmisión autosómica recesiva que presenta acortamiento de segmentos distales de extremidades (que se hace más patente con la edad), junto con macrocefalia relativa, inteligencia normal y pronóstico de talla final estimada en torno a 110 cm.
Presentamos el caso de una niña de 1 año de edad con talla baja grave detectada desde la etapa prenatal, etiquetada de acondroplasia.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Madre (150 cm.) y padre (160 cm.) sanos. Consanguinidad (primos hermanos). Hermano de talla normal con malformación ocular vascular en ojo izquierdo y otro hermano con talla baja grave, fisura palatina, mielomeningocele y Arnold-Chiari tipo II que falleció a los siete meses de edad. Dos dobles primos hermanos de la paciente, que viven en Inglaterra, muestran enanismo grave etiquetado de enanismo acromesomélico, y presentan respuesta parcial a hormona de crecimiento.
ANTECEDENTES PERSONALES: Nace a término con un peso neonatal de 2.260 g. (p10-25), talla 42 cm. (-2 DS) y perímetro cefálico de 37 cm. (p75). En **la exploración** presenta macrocefalia relativa, con frente abombada, puente nasal deprimido, narinas antevertidas y filtrum largo. El tórax y abdomen son normales. Llama la atención el acortamiento de miembros, sobre todo de los segmentos distales. En la **evolución**, peso y talla se han ido separando del P-3, con perímetro cefálico mantenido en la normalidad haciéndose cada vez más evidente el acortamiento de los dedos. La **serie ósea**, al año de vida, muestra metáfisis anchas y huesos tubulares finos con vértebras ligeramente ovaladas. El **cariotipo** fue normal.

COMENTARIO:
Tras el nacimiento de un niño con sospecha de displasia ósea no debe serle asignado un diagnóstico definitivo. En nuestro caso, para llegar al diagnóstico hemos de tener en cuenta: por una parte la existencia de un hermano anterior, cuyo enanismo pasó desapercibido frente al diagnóstico mayor de mielomeningocele y que al estar bien documentado permitió su revisión posterior; por otra, el diagnóstico de displasia ósea grave en dos primos hermanos de nuestros pacientes, con manifestaciones clínicas iguales (acortamiento de manos y antebrazos y pies y piernas junto con la macrocefalia relativa). Estos datos fueron los que nos condujeron al diagnóstico de displasia acromesomélica en nuestra paciente. Así mismo comentar que dada la gravedad del cuadro, deberá ser seguido conjuntamente con el Servicio de Endocrinología, para iniciar en su momento tratamiento con hormona de crecimiento.

P.10
PACIENTE CON DELECIÓN TERMINAL DEL BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 10. CASO CLÍNICO

S.T. Jiménez Gil de Muro[1], C. Cristóbal Navas[1], A.I. Fernández Lorente[1], M.T. Llorente Cereza[1], M.L. Martínez-Fernández[2,3]

[1]Servicio de Pediatría de la Fundación Hospital Calahorra. La Rioja.
[2]Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación.
[3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

CASO CLÍNICO:
Se trata de una niña de 4 años, fruto del segundo embarazo de padres añosos no consanguíneos, con un hijo varón sano. Amniocentesis: 46,XX. Cesárea a las 38 semanas de gestación por riesgo de pérdida de bienestar fetal. Peso recién nacido: 3.600 g. Apgar 3/7/10. Reanimación tipo II.
Fenotipo peculiar con facies triangular, asimetría facial con tortícolis congénita, megalotriquiasis, filtrum largo, labio superior fino, paladar ojival, mamilas separadas e hipotonía generalizada. Desde el nacimiento presentó cardiopatía tipo comunicación interauricular ostium secundum más ductus arterioso persistente, orificio lacrimal imperforado bilateral, estrabismo convergente bilateral y limitación a la mirada superior, displasia acetabular bilateral con subluxación de cadera izquierda y reflujo vésico-ureteral grado IV bilateral. Se intervino en dos ocasiones del reflujo, se canalizaron los lacrimales también en dos ocasiones, llevó férula ortopédica en caderas durante 6 meses, ha sido intervenida del estrabismo y la comunicación interauricular cerró de manera espontánea.
Durante la **evolución** ha presentado retraso psicomotor y del lenguaje importante, con microcefalia progresiva. Ha requerido tratamiento rehabilitador multidisciplinar, consiguiendo la sedestación a los 9 meses, deambulación y bisílabos a los 2 años, control de esfínteres diurno a los 3 años y medio, masticación a los 4 años y todavía precisa logopedia. Ha sido escolarizada en integración y presenta importantes dificultades para el aprendizaje. Carácter sociable pero impulsivo. Las pruebas de imagen cerebrales fueron normales.
Ante la evolución se realizó **cariotipo de alta resolución** en el laboratorio del ECEMC, donde se detectó una deleción terminal del brazo largo de uno de los cromosomas del par 10 a nivel de la banda q26.13. El análisis empleando técnicas de FISH con las sondas específicas para las regiones subteloméricas, confirmó la deleción. El cariotipo de los padres fue normal, por lo que la deleción se consideró "de novo". El cariotipo fue por tanto: 46,XX, del (10) (q26.13-qter) .ish Multiprobe-T [del(10)(q26.13-qter)]dn .

CONCLUSIONES:
Las deleciones terminales del cromosoma 10 a nivel de la banda q26 son poco frecuentes (16 casos descritos en la literatura), pero se trata de una cromosomopatía a buscar en el cariotipo para filiar un retraso psicomotor, a pesar de amniocentesis normal, como en este caso, sobre todo si presenta las malformaciones asociadas típicas.

P.11
COLA HUMANA: A PROPÓSITO DE UN RECIÉN NACIDO CON APÉNDICE CAUDAL

N. Rodríguez Zaragoza[1], A. Cardona Barberán[1], A. Sorní Hubrecht[1], A. Aguiló Sabaté[1], P. Genaró Jornet[1], J. Rosal Roig[1,2]

[1]Servicio de Pediatría. Hospital Verge de la Cinta. Tortosa.
[1,2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
La conocida como cola humana o apéndice caudal, es un defecto congénito producto de una falta de regresión de esta formación durante el desarrollo embrionario. Presentamos un caso de un recién nacido con este defecto sin otras malformaciones asociadas.

CASO CLÍNICO:
Recién nacida de una tercera gestación de una madre sana de 32 años. No antecedentes familiares de malformaciones a nivel caudal. Gestación sin enfermedades intercurrentes ni factores teratogénicos conocidos. Controles serológicos y ecográficos normales. Cesárea a las 38 SG. Apgar 9/10.
Exploración física: Peso: 3.200 g.; Talla: 50 cm.; Perímetro cefálico: 35 cm. Apgar 9/10. Excrecencia carnosa a nivel sacrocoxígeo de 1x0,4 cm. en forma de pequeña cola. No presenta movilidad. Resto de exploración sistemática normal.
Pruebas complementarias:
Ecografía: Cono medular de aspecto normal que finaliza en L1, filum terminale y raíces nerviosas normales, no estructuras óseas en el interior del apéndice. **RMN:** formación apendicular con señal parecida a la del tejido subcutáneo con respuesta positiva a las técnicas de supresión grasa. No comunicación con la médula espinal. **Cariotipo:** normal.

COMENTARIO:
La "cola humana" es una rara entidad (56 casos descritos en la literatura). Se diferencian colas verdaderas con estructura ósea y falsas sólo con tejido conectivo. Su causa se relaciona con una mutación genética que reactivaría un carácter oculto de nuestro desarrollo que se ha mantenido reprimido en el genoma.
Los embriones humanos tienen una cola que mide cerca de un sexto del propio embrión, conforme evoluciona el feto es absorbida, deviniendo en una estructura vestigial. Su formación se inicia aproximadamente en la 6ª semana de gestación a partir de tejidos mesodérmicos (adiposo, conectivo, vasos sanguíneos y nervios) que salen de las vértebras X-XII. Entre la 7ª y 8ª semanas, la porción vertebral se retrae y se fusiona formando el cóccix, y posteriormente el ápex cutáneo regresa en su totalidad. Si no ocurre la regresión, se forma la llamada cola verdadera.
Para algunos autores el quiste pilonidal podría ser un vestigio de esta estructura. Se debe hacer diagnóstico diferencial con el apéndice lumbosacro causado por tumores, como el teratoma sacrocoxígeo, lipomas, gliomas y disrafismos espinales.

P.12
SÍNDROME DE PRADER-WILLI: EXPERIENCIA EN NUESTRO HOSPITAL

A. González Jimeno, F. López Grondona, A. Verdú Pérez, A. Carcavilla, M. Güemes Hidalgo, J. Guarín Muñoz, P. Santos Herraiz, A.B. Escobar Izquierdo, M.D. Sánchez-Redondo Sánchez, A. Pantoja Bajo, V. Félix Rodríguez*

Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
**Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.*

INTRODUCCIÓN:
El Síndrome de Prader-Willi (SPW; OMIM 176270) es un trastorno complejo y multisistémico, con prevalencia estimada en 1:10.000-25.000 RNV (ECEMC: 0,041/10.000 RN), caracterizado por una serie de síntomas mentales y físicos, cambiantes con la edad, entre los que se incluyen: talla baja, hipotonía, apetito excesivo con obesidad progresiva, hipogonadismo, anomalías de la conducta, trastornos del sueño y rasgos dismórficos.
El SPW es consecuencia de la pérdida de expresión de la parte paterna del cromosoma 15q11-q13 causada por delección paterna, disomía uniparental materna o alteración del imprinting.
Hoy es bien conocido por ser uno de los **síndromes de microdeleción más frecuentes** y habituales en la práctica de la genética clínica y la **forma genética de obesidad más frecuente**

CASO	ANTECEDENTES	EXPLORACION	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS
1	-Padres sanos, no consanguíneos. -**Primeros movimientos fetales (PMF): 4º-5º mes.** -Parto: cesárea a las 36 semanas (CIR y presentación de nalgas). -PRN: 1.930 g. (P<3) T: 44 cm. PC: 31,5 cm. -Edad cronológica actual (ECa):15 meses.	**-Hipotonía generalizada** con actividad espontánea y reactividad a la manipulación escasa. **-Succión irregular.** **-Llanto escaso y débil** a los estímulos, ROT débiles.	-Cariotipo postnatal 46,XX. -Estudio genético molecular para el síndrome de **Prader-Willi: mediante estrategia PCR específica de metilación** se confirma positividad para alteración del gen SNRPN localizado en la región 15q11. -FISH: Deleción para SNRP negativa.
2	-Madre estudiada por abortos de repetición sin evidenciarse patología. -**PMF tardíos y escasos.** -Parto: cesárea programada a la 27 +5 semanas (presentación de nalgas y prematuridad). -PRN: 1.032g (p50). TRN: 35 cm. (p25-50). PC: 27cm. (p25-50). -ECa: 25 meses.	**-Intensa hipotonía** con movilidad escasa espontánea y a la movilización. -**Débil esfuerzo respiratorio,** siendo necesario soporte respiratorio prolongado. **-Dificultades para la alimentación** precisando sonda nasogástrica durante un tiempo prolongado.	-Cariotipo postnatal 46,XY. -Estudio genético molecular para el síndrome de **Prader-Willi: mediante estrategia PCR específica de metilación** se confirma positividad para alteración del gen SNRPN localizado en la región 15q11. -FISH: Deleción para SNRP positiva.
3	-Padres sanos, no consanguíneos. **-PMF al 4º mes, de buena calidad.** **-**Parto: cesárea a la 39 semana por riesgo de pérdida de bienestar fetal. **-**PRN: 2.840 g. -Diagnosticada de CIV muscular apical y CIA tipo OS. -ECa: 3 años 10 meses.	**-Hipotonía cervical y de eje**, reflejos arcaicos presentes, normales. -Taquicardia ligera; soplo sistólico rudo grado II/VI en BPI, piante, pulsos periféricos laten bien y simétricos. Polipnea leve.	-Cariotipo postnatal 46,XX. -Estudio genético molecular para el síndrome de **Prader-Willi: mediante estrategia PCR específica de metilación** se confirma positividad para alteración del gen SNRPN localizado en la región 15q11. - FISH: Deleción para SNRP positiva.
4	-Padres sanos, no consanguíneos. -**PMF al 4º mes, escasos.** -Parto inducido en la semana 35 por sospecha de CIR y oligoamnios. -PRN: 2.000 g. TRN: 45 cm. **-**ECa: 13 años 9 meses.	MSE. Facies alargada con paladar ojival. Escasa motilidad espontánea. Buena respuesta a estímulos. -**Hipotonía cervical** y reflejos arcaicos débiles.	-Cariotipo postnatal 46,XX. -Estudio genético molecular para el síndrome de **Prader-Willi (metilación):** se confirma positividad para alteración del gen SNRPN localizado en la región 15q11. -Inicio de tratamiento con GH: 6 años 9 meses.
5	-Padres sanos, no consanguíneos. -**PMF al 5º mes, de buena calidad.** -Parto: fórceps a la 37 semanas para alivio del expulsivo. -PRN: 2.480 g. TRN: 47 cm. PC:35 cm. -ECa: 16 años 5 meses. -Diagnóstico con 22 meses.	MSE. 37 semanas. Facies alargada con paladar ojival. Oblicuidad palpebral antimongoloide. Edemas generalizados. Escasa motilidad espontánea y de respuesta a estímulos. -**Hipotonía cervical** y reflejos arcaicos débiles. -Ambos testes en canal inguinal.	-Cariotipo postnatal 46,XY. -Estudio genético molecular realizado en Fundación Jiménez Díaz **(metilación):** ha mostrado un patrón molecular con ausencia del alelo paterno. Este dato es diagnóstico de SPW. El estudio de los padres y probando muestra una deleción en el cromosoma heredado del padre. -Inicio de tratamiento con GH: 8 años 6 meses.

reconocida. Presentamos nuestra serie de 5 casos diagnosticados de **SPW** en el periodo comprendido entre marzo-1994 y junio-2009.

P.13
VARIABILIDAD FENOTÍPICA DE LA INCONTINENCIA PIGMENTI

L. García Arroyo, R. Díaz Conejo, J. Cobas Pazos, A. Holgueras Bragado, J.P. Navarro Moreno, J. Díaz Carrasco, A. Pantoja Bajo, V. Félix Rodríguez*, A. Ureta Huertos

Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
**Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.*

INTRODUCCIÓN:
La Incontinentia Pigmenti (IP) es una enfermedad que clínicamente se caracteriza por diferentes grados de afectación de piel, pelo, dientes, uñas y en ocasiones de sistema nervioso central. Presenta un patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X, resultando letal en la mayoría de varones. Está causada (en el 80-90% de los pacientes con IP) por una deleción de los exones 4 al 10 del gen *IKBKG*, localizado en la región cromosómica Xq28, cuya detección resulta diagnóstica para la enfermedad. La prevalencia de IP en el

ECEMC es de 0,042/10.000 RN.
Presentamos dos casos de IP con una diferente expresividad clínica y una misma mutación.

CASO 1: Niña de 11 días de vida nacida tras embarazo a término normal y parto con fórceps, que desde el tercer día de vida presenta eritema cutáneo generalizado; a los 9 días lesiones maculosas eritematosas y ampollosas en cara anterolateral de pierna izquierda que se extienden a las 4 extremidades.
Antecedentes familiares: La madre presentó en su primer mes de vida lesiones ampollosas en extremidades persistiendo actualmente lesiones hiperpigmentadas residuales y alopecia en vértex. **Biopsia de piel: espongiosis eosinofílica con vesículas intraepidérmicas con eosinofilia**. **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. **Estudio genético de madre e hija:** Deleción de los exones 4 a 10 del gen *IKBKG*.
CASO 2: Niña de 10 días de vida que desde el tercer día presenta 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: sin interés. **Biopsia cutánea: vesícula epidérmica con exocitosis y espongiosis eosinofílica**. Asintomática en el momento actual, a los 16 meses. **Estudio genético:** Deleción de los exones 4 a 10 del gen *IKBKG*. No realizado el estudio genético a la madre.

DISCUSIÓN:
La IP está causada por la deleción del gen *IKBKG* en la mayoría de los casos, lo que origina la ausencia de función de la proteína codificada por ese gen y condiciona la inactivación de la ruta de señalización transcripcional, mediada por el NF-KB.
La variabilidad en la expresión fenotípica de nuestras pacientes, que muestran la misma mutación, se explicaría por el fenómeno de inactivación del cromosoma X, puesto que las células con cromosoma X activo delecionado desaparecen por apoptosis, generando a mayor número de células dañadas por la deleción, una mayor expresión clínica.
Se recomienda, en todos los casos, descartar la mutación en la madre aunque no presente clínica, para el adecuado asesoramiento genético.

P.14
DIASTEMATOMIELIA CON MIELOMENINGOCELE, ARNOLD CHIARI Y ALTERACIONES ÓSEAS EN UN RECIÉN NACIDO

M.C. Segoviano[1], A. Pantoja[1], P. Santos[1], A. Cabadas[2], L. García[1], P. Rojo[1], J. Díaz[1], V. Félix Rodríguez[1,3], A. Ureta[1]

[1]Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. [2]Servicio de Neurocirugía. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
[3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
Se presenta una paciente con trastorno disráfico complejo, aunque la combinación de tales anomalías es conocida, sin embargo, es muy infrecuente.
La diastematomielia es una anomalía congénita en la que la médula espinal está dividida longitudinalmente por un septo de tejido fibroso, cartilaginoso u óseo, usualmente asociada a alteraciones cutáneas (hipertricosis, nevus, hemangiomas, seno dérmico), espina bífida oculta y mielomeningocele (**MMC**).
CASO CLÍNICO: Recién nacida que ingresa por **MMC** de diagnóstico prenatal. Madre 35 años, hipertiroidea, no consanguinidad entre los padres. Embarazo gemelar, placenta bicorial, biamniótica. Serología: negativa. Ecografias prenatales: a la semana 25 se aprecia en el 1er gemelo **MMC** dorsolumbar, ventriculomegalia cerebral y fosa posterior pequeña. Parto: cesárea a la semana 39. **Exploración:** Peso 2.472 g., PC 35 cm. Dehiscencia de sutura sagital, fontanela anterior ampliamente abierta, **MMC** de 6x4 cm. con solución de continuidad en la cubierta epidérmica. Hipotonía, arreflexia y ausencia de movilidad en extremidades inferiores.
Exámenes complementarios: Analítica rutinaria y **Cariotipo:** normal.
Rayos X de tórax: Displasia espondilotorácica, hemivértebras, anomalías costales, escoliosis. **RMN craneoespinal:** Malformación de Arnold Chiari tipo II con descenso a través del foramen magno del vérmix y amigdalas cerebelosas, obliteración del cuarto ventrículo, fosa posterior pequeña sin visualizarse cisterna magna. Hipoplasia de cuerpo calloso. Displasia de cuerpos vertebrales dorsales, hemivértebras a nivel D3-D6 y ausencia de elementos posteriores, escoliosis. Siringomielia D3-D8. Entre D8-D12 se observan dos hemimédulas (con dilatación de la cavidad medular izquierda) separadas por tabique óseo.
Evolución: Al nacimiento se cierra el **MMC**, colocación posterior de shunt ventrículo-peritoneal por hidrocefalia. A los 18 días presenta de modo súbito: parálisis facial derecha, clínica de disfunción bulbar y asimetría en la movilidad de extremidades superiores. Dada la complejidad de las anomalías congénitas, se considera inoperable.
DISCUSIÓN: La diastematomielia es un raro trastorno disráfico de incidencia o prevalencia desconocida, más frecuente en mujeres. Pang considera dos tipos: tipo I (más grave) con septo óseo que divide las dos hemimédulas, separadas cada una por su dura. El tipo II (más frecuente) consiste en dos hemimédulas con la misma dura, separadas por tejido fibroso. Las localizaciones más frecuentes son: lumbosacras (38%), lumbares (30%), toracolumbares y por último cervicales.
Desde el punto de vista embriológico, se trata de una alteración en la fase de gástrula (2ª-3ª semana del desarrollo), defecto durante el cierre del primitivo canal neuroentérico con formación de un canal accesorio entre el saco vitelino y el amnios (a través del disco medio embrionario que divide la notocorda y la placa neural), que es subsiguientemente rellenado por mesénquima para formar un tracto que divide la notocorda y la placa neural.
El RN puede presentar cambios cutáneos y pies equinovaros congénitos. Las manifestaciones clínicas de anclaje medular (2 meses a años) consisten en: debilidad motora de miembros inferiores (66%), pérdida sensitiva (57%), atrofia muscular (41%), disfunción de esfínteres (36%), cambios tróficos (11%), dolor (6%) y escoliosis (36%). Se ha descrito el diagnóstico prenatal por ecografía. La RM craneoespinal, previa a la cirugía del **MMC**, define la anatomía; habitualmente la diastematomielia se presenta al mismo nivel que

éste ó 1-2 segmentos por arriba. Las imágenes asociadas más frecuentemente descritas son: hidrosiringomielia (27%), hidrocefalia (46%), Chiari (45%), disgenesia de cuerpo calloso (14%). El deterioro neurológico y pronóstico es peor si **MMC** asociado y múltiples defectos disráficos. El tratamiento consiste en cierre del **MMC** y escisión del tabique en el mismo acto para liberar el anclaje medular y mejorar el pronóstico neurológico.

P.15
CRANEOSINOSTOSIS. EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

C.M. Mengotti Caligaris, A. Moreira, H. Al Kasab, M.J. Comesias, A. Moral*

Hospital Sant Joan de Déu. Martorell (Barcelona).
**Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.*

DESCRIPCIÓN DEL CASO:
Varón de 3 meses. Producto de 3ª gestación. Madre de 33 años. Embarazo controlado. Plaquetopenia. Parto eutócico a las 36 semanas + 6 días de gestación. Peso neonatal: 3.115 g., Talla: 50 cm., PC: 34 cm. Asimetría facial. Fontanela anterior puntiforme. A los 2 meses de vida PC: 36 cm., a los 3 meses PC: 38,5 cm. Desarrollo psicomotor y pondoestatural normales.
Exploración clínica: Asimetría facial leve. Cráneo asimétrico con ligera depresión frontoparietal izquierda. Fontanela anterior puntiforme. No movilidad de suturas.
Procedimientos diagnósticos: TAC multicorte con reconstrucción tridimensional: Craneosinostosis de sutura coronal izquierda. Encéfalo y ventrículos normales.

DISCUSIÓN:
La craneosinostosis consiste en el cierre precoz de una o varias suturas craneales. Puede ser una condición aislada o asociarse a otras malformaciones (craneosinostosis sindrómicas). Se sospecha al nacer por la simple inspección, pero en ocasiones, cuando el diagnóstico no es evidente, se plantea en controles sucesivos. En los casos dudosos, la radiología de cráneo y la TAC permiten confirmar el diagnóstico. La craneosinostosis de una sola sutura es mucho más frecuente que la sindrómica. La craneosinostosis coronal es la tercera en orden de frecuencia, precedida por la sagital y la metópica. La edad ideal para la cirugía es a los 6 meses; posteriormente debe ser lo antes posible, programada sin urgencia.

P.16
SORDERA NEUROSENSORIAL, MICROCEFALIA, RETRASO MENTAL, HIPOTIROIDISMO PRIMARIO E HIPOCRECIMIENTO: ¿UN NUEVO SÍNDROME?

I. Riaño Galán[1,4], C. Rodríguez Dehli[1], J.I. Suárez Tomás[1], J.C. Hernando Mayor[2], M.E. Suárez Menéndez[1], J. Fernández Toral[3]

[1]Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés (Asturias).
[2]Servicio de Pediatría. Hospital Río Hortega. Valladolid.
[3]Servicio de Genética. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
[4]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:
Se presenta 3 hermanos de etnia gitana, de una fratría de 8, estando afectados el 5º (caso 1), el 7º (caso 2) y el 8º (caso 3), de hipotiroidismo primario, hipocrecimiento y malnutrición, retraso mental, microcefalia y sordera neurosensorial bilateral de manifestación precoz y profunda (sordomudos). Los otros 5 hermanos (4 chicos y 1 chica) están sanos. Los padres son **consanguíneos** (sus madres eran hermanas), con tallas de: 167,8 cm. el padre, y 158 la madre. La madre tiene prolapso de la válvula mitral y púrpura trombocitopénica autoinmune. La abuela materna de los padres tenía sordera precoz y talla normal.

CASO 1: 5º/8. Varón. Embarazo, parto y neonatal sin incidencias. Al nacer: Peso 3.320 g. y talla 50 cm. A los 7 años se detecta **hipoacusia bilateral profunda**, retraso psíquico e **hipotiroidismo primario** con glándula in situ, **desnutrición moderada** e **hipocrecimiento** marcado. Recibe tratamiento sustitutivo con Tiroxina. Destaca pico de GH tras estímulo con insulina de 27 ng/dl y tras clonidina de 18 ng/ml, con IGF-I baja. A los 15 años y 11 meses: Peso 21 k., talla 125 cm., curva de crecimiento plana por lo que se induce desarrollo puberal. Última revisión a los 18 años 5 meses: Peso 27 k., Talla 138 cm., testes 8 ml., G4, P3, no bocio y **pectus excavatum marcado**, así como temblor fino continuo, especialmente de cabeza. Ferropenia persistente, marcadores de celiaca negativos. **Cariotipo:** 46,XY. **Estudio oftalmológico:** normal. **RM craneal:** sin hallazgos.

CASO 2: 7ª/8. Mujer. Embarazo, parto y neonatal sin incidencias. Al nacer: Peso 3.100 g. Vacunas correctas. Desde los 7 años y 10 meses recibe tratamiento con Tiroxina por **hipotiroidismo primario**, con talla baja, malnutrición, microcefalia y retraso mental. Desde los 10 años usa audífonos por **sordera neurosensorial**. A los 13 años y 7 meses de edad inicia menstruaciones irregulares (spotting). A los 16 años, se detecta glucemia 380 mg/dl con HbA1c 11% y marcadores de autoinmunidad anti-GAD y anti-IA2 negativos, siendo diagnosticada de **diabetes tipo MODY** en tratamiento con sulfonilureas. Actualmente tiene 17 años: talla 137,5 cm. Peso: 32 k. IMC: 17 k/m^2. Destaca colesterol total bajo (<140 mg/dl) y ferropenia persistente. **Cariotipo:** 46,XX.

CASO 3: 8º/8. Varón. Embarazo y parto sin incidencias. Al nacer: Peso 3.400 g; talla 51 cm.; PC 33 cm. Hipoglucemia neonatal sintomática a las 24 horas de vida. A los 6 años 6 meses se detecta **sordera neurosensorial bilateral**, peso 13,50 k., talla 97 cm. (-3,9 DS) y PC 46 cm. (microcefalia). Recibe tratamiento con Tiroxina. En el estudio del eje somatotropo presenta una respuesta de **déficit parcial de GH** (pico al estímulo con clonidina 3,3 ng/ml y con insulina de 5,6 ng/ml con hipoglucemia de 18 mg/dl). Desde los 11 años recibe tratamiento con GH con gran mejoría en general, aunque persiste malnutrición importante a pesar de suplemento nutricional. Presenta actitud cifótica e inicio pectus excavatum. **Cariotipo:** 46,XY.

COMENTARIOS: La afectación de 3 hermanos (2 varones y una mujer) de padres consanguíneos en primer grado sugiere una herencia autosómica recesiva. Todos los estudios de genética molecular realizados han resultado negativos por lo que no se ha logrado filiar el cuadro clínico. ¿Alguna sugerencia?

P.17

DUPLICACIÓN INVERTIDA CON DELECIÓN DEL BRAZO CORTO DE CROMOSOMA 17

A.H. MacDonald[1], M.L. Martínez-Fernández[1,2], I. Aceña[1], M.L. Martínez-Frías[1,2,3]

[1]Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación.
[2]Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.
[3]Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

INTRODUCCIÓN:
Se presenta un caso con una duplicación invertida y una deleción del brazo corto del cromosoma 17, alteración que no se ha descrito previamente en la literatura.

CASO CLÍNICO:
La niña fue producto de una inseminación artificial con semen de donante, teniendo la madre 30 años. Al nacer su peso fue 2.014 g. (p<3), la talla 44 cm. (p=3) y el perímetro cefálico 30 cm. (p<3). La niña presentaba microcefalia, suturas craneales abiertas, microftalmía mayor en ojo derecho, en el izquierdo midriasis reactiva, sospecha de coloboma retiniano, clinodactilia del 5º dedo bilateral y micrognatia. En la **RMN** se detectó: agiria-microgiria de una lisencefalia tipo I, agenesia de septum pellucidum, agenesia parcial de cuerpo calloso y asimetría de los globos oculares, siendo de menor tamaño el izquierdo. A los 6 meses, ingresó en el hospital con fiebre de 40ºC y dificultad respiratoria, por una neumonía hemitórax derecho. Sufriendo una parada cardiorrespiratoria de la que no se recuperó.

ESTUDIO CITOGENÉTICO:
En el ECEMC se realizó el cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) que mostró un cromosoma 17 anómalo con material extra en el brazo corto (17p). Utilizando la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) con la sonda total de pintado del cromosoma 17, se comprobó que el material extra pertenecía al cromosoma 17. Se aplicaron las sondas de FISH subteloméricas y las específicas de los síndromes de Smith-Magenis (FL1) y Miller-Dieker (LIS1), que mostraron que el cromosoma derivado tenía una deleción de la región subtelomérica 17p, una duplicación de la región Smith-Magenis (FL1) y una deleción de la región Miller-Dieker (LIS1). El **cariotipo final** fue 46,XX,add(17)(p13).ish inv dup del(17p)[(LIS1-),(FL1x2),(tel 17p-)].

DISCUSIÓN:
Este caso tiene trisomía parcial y monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 17 (17p). Los pacientes con duplicación de la región crítica del síndrome de Smith-Magenis muestran retraso del desarrollo, anomalías neurales y craneofaciales entre otras. Los pacientes con el síndrome de Miller-Dieker (MDS) se caracterizan por tener lisencefalia tipo I, agenesia completa o incompleta del cuerpo calloso, con retraso mental grave y convulsiones, junto con peso bajo y alteraciones faciales [Miller, 1963; Dieker y cols, 1969]. En el caso que se presenta, se observan manifestaciones clínicas detectables al nacimiento de los dos síndromes. Así, la microcefalia, lisencefalia tipo I, agenesia de septum pellucidum y micrognatia se presentan en el síndrome de Miller-Dieker. Por otro lado, aunque la mayoría de las manifestaciones asociadas con la duplicación de la región del Smith-Magenis (FL1) no se puede apreciar en un bebé (retraso mental, estatura baja, comportamiento neural anormal), la microcefalia, suturas craneales abiertas y clinodactilia, son también parte de esta duplicación.

VI.
OTROS ASPECTOS

HOT SPOTS
(INVESTIGACIONES IMPORTANTES)

Autora: M.L. Martínez-Frías

¿Por qué se han seleccionado estos trabajos?

Entre la miríada de trabajos importantes que se publican cada año, hemos seleccionado tres porque su contenido está plenamente relacionado con los objetivos que guían la actividad del ECEMC desde sus inicios hace más de tres décadas. Además, porque nos ayuda a comprender ciertos procesos genéticos y epigenéticos que actúan durante el desarrollo del embrión/feto y porque nos ayudan a profundizar en las diferentes vías de conocimiento que se van abriendo con las nuevas técnicas moleculares.

El primer trabajo que hemos seleccionado consiste en una revisión sobre las alteraciones estructurales del genoma que no se relacionan con patologías conocidas, y son muy frecuentes en la población general (denominadas *Copy Number Variations-CNV*). Esta revisión está enfocada a explicar la relación que se viene estableciendo entre algunas de las CNV y la susceptibilidad para que se produzcan síndromes por alteraciones genómicas. Una revisión que aclara no sólo algunos de los mecanismos, sino por qué en alguno de esos síndromes se presentan manifestaciones clínicas que previamente no se habían observado.

Por otra parte, y desde hace casi un lustro, en el ECEMC se viene evaluando la importancia que tienen los procesos epigenéticos durante las diferentes etapas del desarrollo prenatal. Por esto, se han seleccionado dos trabajos muy recientes, cuyos resultados apoyan lo que hace un par de años venimos comentando y difundiendo: que las medidas para la **prevención primaria** de defectos congénitos deben ser aplicadas por la pareja (tanto el hombre como la mujer) desde tres meses antes de abandonar el método anticonceptivo –para proteger la formación y maduración de los gametos- y mantenerlas hasta, al menos, la finalización de las 16 semanas de embarazo (contando desde el primer día de la última regla) para preservar el desarrollo del embrión/feto y de sus células germinales. De hecho, en un artículo que publicamos este mismo año[1] destacábamos que las alteraciones de los procesos epigenéticos por factores ambientales pueden transmitirse a la descendencia tanto por parte de la madre como del padre, una consideración que tiene un gran potencial preventivo y, por tanto, de salud pública. Este potencial fue ya destacado por Feinberg[2], en la siguiente frase: *"The most exciting medical idea in epigenetics is that it might be possible to intervene at the junction between the genome and the environment, to modify the effect of deleterious genes, and to influence the effects of environment on phenotypic plasticity"*.

Por ultimo, quiero llamar la atención sobre la gran cantidad de trabajos que están apareciendo en este mismo año, en los que se documenta cómo muchas de las enfermedades del adulto tienen sus bases en alteraciones epigenéticas que ocurren durante el embarazo, debido al efecto de factores ambientales. Entre ellas se encuentran la diabetes tipo 2, y problemas cardiovasculares, entre otros; y es interesante destacar que se postula como punto de partida en la base de estas enfermedades, la disminución del crecimiento intrauterino que producen muchas alteraciones epigenéticas. Es muy probable que el año próximo éste sea un tema de gran interés.

1. Martínez-Frías ML. Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? J Med Genet. 2010;47:73-80

2. Feinberg AP. Epigenetics at the epicenter of modern medicine. JAMA. 2008; 299:1345-1350.

Título del primer artículo: *Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders.*

En el número 2 de Revisiones de la revista **Human Molecular Genetics** del 15 de Octubre [2010;19:R176-R187], se incluye una clara e interesante revisión sobre la relación existente entre muchas CNV (*Copy Number Variations*), y la variación fenotípica de anomalías genómicas conocidas. Por ejemplo, las que producen los síndromes de

microdeleción (como en los de Smith-Magenis, Williams-Beuren, Prader-Willi/Angelman, entre otros).

Con la aplicación de técnicas moleculares de alta definición a grandes series de pacientes y controles, se han podido establecer dos principios: 1) que las CNV predisponen a deleciones y duplicaciones recurrentes en ciertos cromosomas. 2) que una misma alteración genómica recurrente puede relacionarse con diferentes fenotipos. Sin embargo, distinguir entre variabilidad en la expresión y la penetrancia reducida, es de gran importancia para el diagnóstico. En esta revisión se abordan los potenciales mecanismos, modelos e implicaciones de esos aspectos, que se abordan en diferentes apartados: a) Susceptibilidad genómica para deleciones y duplicaciones recurrentes en distintos pacientes, aunque mayoritariamente sin repetición familiar. b) La aparición de nuevos fenotipos asociados a alteraciones genómicas conocidas. c) Expresividad variable en las alteraciones genómicas. d) El modelo de "dos golpes" (*two hits*) en la variabilidad fenotípica. La revisión que se hace en este artículo, no sólo ayuda a entender las variaciones fenotípicas que habitualmente se observan en pacientes con un mismo síndrome, sino que ofrece una visión sobre algunos de sus mecanismos, junto con la visualización de lo que, en un tiempo no muy largo, las nuevas tecnologías moleculares podrán aportar al diagnóstico clínico. Una perspectiva que precisamente se apunta tanto en el comentario Editorial como en el artículo de JL Gómez-Skarmeta, en este mismo Boletín del ECEMC.

Título del Segundo artículo: *Chronic high-fat diet in fathers programs β-cell dysfunction in female rat offspring.*

En la revista *Nature* del 21 de Octubre, Ng et al. [2010; 467:963-967] publican los resultados de un estudio experimental en el que observan cómo la dieta paterna puede afectar a la salud de sus descendientes. Cuando las ratas macho son alimentadas con una dieta muy rica en ácidos grasos (DRAG), no sólo aumenta el peso del animal y su grasa sino que manifiesta intolerancia a la glucosa y resistencia insulínica. En las hijas de estos machos con DRAG observaron que se producía la alteración de la expresión de 642 genes relacionados con la secreción de insulina por los islotes pancreáticos y otros muchos relacionados con redes de diferentes vías celulares, que producían enfermedades (como diabetes) cuando eran adultas. Esto sugiere que la dieta paterna puede alterar el desarrollo de su esperma, lo que producirá una enfermedad en sus hijas adultas.

Autora: Consuelo Mejías

Título del tercer artículo: *Fetal alcohol spectrum disorders: the epigenetic perspective.*

En el número de Mayo de la revista *Biology of Reproduction* [2009; 81: 607-617], Haycock realiza una revisión sobre las alteraciones epigenéticas producidas por la exposición prenatal a alcohol, y su relación con la embriofetopatía alcohólica. Repasa los conceptos básicos de epigenética y los mecanismos epigenéticos más conocidos (metilación del ADN, modificación de las histonas y RNAs no codificantes), y sus implicaciones en las manifestaciones de la embriofetopatía en cada uno de los periodos clave del desarrollo (preconcepcional, preimplantación y gastrulación). Además, en la valoración del periodo preconcepcional considera que no sólo podrían estar influyendo alteraciones de los mecanismos epigenéticos maternos, sino también los efectos del alcoholismo crónico paterno sobre el desarrollo del embrión y feto. En este sentido destaca que, tanto en los estudios experimentales como también en niños adoptados cuyos padres biológicos eran alcohólicos, se observó incremento de la frecuencia de hiperactividad y alteraciones cognitivas, de comportamiento y de aprendizaje, en los hijos. El autor detalla la importancia de los mecanismos epigenéticos en el desarrollo normal del SNC (tanto a nivel de la neurogénesis como de la gliogénesis) y, partiendo de esta base, los efectos de la exposición a alcohol. Ésta ocasionaría modificaciones de los mecanismos epigenéticos normales que podrían contribuir a alteraciones neurológicas (a nivel estructural y a nivel funcional) iguales a las observadas en la embriofetopatía por alcohol.

Por otra parte, las camadas de ratones machos expuestos a alcohol preconcepcionalmente, tenían menor peso y talla, menor peso de las vesículas seminales y diferentes alteraciones hormonales

(menor testosterona sérica). Además, las alteraciones epigenéticas que se pueden producir en el periodo preconcepcional afectando a las células germinales, no sólo pueden dar lugar a efectos en los hijos, sino en generaciones sucesivas (efecto transgeneracional).

Una de las conclusiones más importantes que se destaca de este artículo es que desde el punto de vista epigenético, el período de susceptibilidad para la embriofetopatía por alcohol debería ampliarse al período preconcepcional (aunque no especifica desde qué momento), y no sólo para evitar alteraciones morfológicas sino para las consecuencias neurológicas de la exposición a alcohol. Incluso llega a considerar la hipótesis de que algunos cuadros neurológicos no filiados podrían explicarse por los efectos transgeneracionales nombrados anteriormente.

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. 2010;47:73-80

2. Macdonald AH, Rodríguez L, Aceña I, Martínez-Fernández ML, Sánchez-Izquierdo D, Zuazo E, Martínez-Frías ML. Subtelomeric deletion of 12p: Description of a third case and review. Am J Med Genet A. 2010;152A:1561-1566.

3. Martínez-Frías ML, de Frutos CA, Bermejo E, Nieto MA, ECEMC Working Group. Review of the recently defined molecular mechanisms underlying thanatophoric dysplasia and their potential therapeutic implications for achondroplasia. Am J Med Genet A. 2010 Jan;152A(1):245-55. Review.

4. Bermejo E, Martínez-Frías ML. Prevention, diagnosis and services. Adv Exp Med Biol. 2010; 686:55-75.

NOTICIAS DEL ECEMC

La **Dra. Ángela Nieto** y el **Dr. Salvador Martínez**, han aceptado formar parte del Consejo Editorial del Boletín del ECEMC, Revista de Dismorfología y Epidemiología.

Como Editora de esta revista quiero desde estas páginas agradecerles no sólo su colaboración, sino la disposición que siempre han tenido para enseñarnos muchos de los fundamentos biológicos y los mecanismos del desarrollo embrionario y fetal, con su participación en nuestras Reuniones Anuales. Ellos han sido los artífices de que hayamos perdido "la pereza y el miedo a no comprenderlos" para leer y estudiar los resultados de los trabajos de experimentación que tanto han contribuido, y siguen haciéndolo, a la ampliación de nuestra visión en la siempre difícil interpretación de las malformaciones humanas.

He de destacar también, porque es de justicia, que los dos han respondido siempre a cualquier petición que les hemos hecho, tanto sobre dudas y/o trabajos, como para participar en las Reuniones Anuales del ECEMC, aún estando muy ocupados con otros aspectos de su trabajo posiblemente mucho más interesantes para ellos.

Este Boletín (aunque no sea obvio porque ha cambiado su formato y numeración), debe representar el número 30, y la Reunión del ECEMC es la 33ª. Por tanto puedo decir, con la objetividad de 34 años de experiencia, que en nuestro medio no es fácil encontrar personas que teniendo un bagaje científico tan importante, tengan también tanta estatura humana como Ángela y Salvador. Por ello, nos sentimos afortunados de contar con su apoyo y colaboración, y en nombre de todo el grupo les doy las gracias.

FUNDACION 1000 SOBRE DEFECTOS CONGENITOS

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 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*

Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893

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

VII.
PUBLICACIONES DEL ECEMC EN EL PERÍODO 2008-2010

PUBLICACIONES DEL ECEMC 2008-SEPTIEMBRE 2010

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 2004-2009.

I. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICOS:

En Español

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.

Bermejo E, Martínez-Frías ML. Situación actual en España sobre el diagnóstico etiológico en fetos procedentes de abortos por defectos congénitos. Directrices para un protocolo mínimo. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:18-23. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF

Esteban Marfil MV, Martínez Espinosa N, Santiago Gutiérrez C, Sierra Córcoles C, Cruz Moreno J. de la, Sanchis Calvo A, Crow YJ, Martínez-Frías ML. Síndrome de Aicardi-Goutières de presentación neonatal simulando infección congénita. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:2-8. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF

Iglesias Escalera G, Carrasco Marina ML, Martín Del Valle F, Martínez Guardia N, Rodríguez L, Martínez-Fernández ML. Carta al Editor: Síndrome de Miller-Dieker. An Pediatr (Barc) 2009;70,3:304-306.

Martínez-Frías ML, Bermejo E. Análisis clínico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:24-44. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF

En Inglés

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. Conjoined 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 Inglés

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, 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.

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. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF

En Inglés

Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Martínez-Frías ML. Congenital Defects Associated with Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH): Multivariate Analysis on a Large Series of Newborn Infants in Spain. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009;85,3:240.

IV. PUBLICACIONES SOBRE CITOGENÉTICA Y GENÉTICA MOLECULAR:

En Español

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;69,5:496-497.

Aceña MI, MacDonald A, Rodríguez L, Martínez-Fernández ML, Martínez Carrascal A, Zollino M, Martínez-Frías ML. Reordenamientos cromosómicos complejos (CCRs): Presentación de un nuevo caso con 5 puntos de rotura entre los cromosomas 4 y 8. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:54-62. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF

Carrascosa Romero MC, Barros Angueira F, Castillo Serrano A, Fernández Córdoba MS, Sorli García S, Quintanilla Mata ML. Síndrome de Mowat-Wilson con una deleción en el gen ZEB2 no descrita previamente. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:9-17. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF

Martínez-Fernández ML, Rodríguez L, Aceña MI, MacDonald A, Centeno F, Lapunzina P, Martínez-Frías ML. Paciente con Síndrome de Cri-Du-Chat y de Beckwith-Wiedemann originado por un derivado de translocación paterna. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:46-53. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF

Climent Alcalá FJ, Molina Rodríguez MA, González Casado I, Osona Bris L, Salamanca Fresno L, Guerrero-Fernández J, **Martínez-Frías ML**, Gracia Bouthelier R. Deleción del cromosoma 9p-. Disgenesia gonadal asociada a retraso mental e hipoplasia del cuerpo calloso. ¿Síndrome de genes contiguos? An Pediatr 2010;doi:10.1016/j.anpedi.2009.10.018

En Inglés

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.

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;15,1:6.

Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, Rodríguez-Alvarez FJ, Martín Y, Aller E, Grau E, Peciña A, Antiñolo G, **Galán E**, Rosa AL, Fernández-Burriel M, Borrego S, Millán JM, Hernández-Chico C, Baiget M, Tizzano EF. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. Hum Genet 2009;125,1:29-39.

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.

Valencia M, Lapunzina P, Lim D, Zannolli R, Bartholdi D, Wollnik B, Al-Ajlouni O, Eid SS, Cox H, Buoni S, Hayek J, **Martínez-Frías ML**, Antonio PA, Temtamy S, Aglan M, Goodship JA, Ruiz-Perez VL. Widening the mutation spectrum of EVC and EVC2: ectopic expression of Weyer variants in NIH 3T3 fibroblasts disrupts hedgehog signaling. Hum Mutat 2009;30,12:1667-1675.

Fernández-Toral J, Rodríguez L, Plasencia A, **Martínez-Frías ML**, Ewers E, Hamid AB, Ziegler M, Liehr T. Four small supernumerary marker chromosomes derived from chromosomes 6, 8, 11 and 12 in a patient with minimal clinical abnormalities: a case report. J Med Case Reports 2010;4:239.

Martínez-Frías ML, de Frutos CA, Bermejo E, ECEMC Working Group, Nieto MA. Review of the recently defined molecular mechanisms underlying Thanatophoric Dysplasia and their potential therapeutic implications for Achondroplasia. Am J Med Genet Part A 2010;152A:245-255.

MacDonald AH, Rodríguez L, Aceña I, Martínez-Fernández ML, Sánchez-Izquierdo D, Zuazo E, Martínez-Frías ML. Subtelomeric deletion of 12p: Description of a third case and review. Am J Med Genet Part A 2010;152A:1561-1566.

Romanelli V, Belinchón A, Benito-Sanz S, Martínez-Glez V, Gracia-Bouthelier R, Heath KE, Campos-Barros A, García-Miñaur S, Fernández L, Meneses H, López-Siguero JP, Guillén-Navarro E, Gómez-Puertas P, Wesselink J-J, Mercado G, **Esteban-Marfil V**, Palomo R, Mena R, Sánchez A, del Campo M, Lapunzina P. *CDKN1C (p57^{Kip2})* analysis in Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) patients: Genotype-phenotype correlations, novel mutations, and polymorphisms. Am J Med Genet Part A 2010;152A,6:1390-1397.

V. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS RELACIONADOS CON TERATÓGENOS:

En Español

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

Fernández Martín P, Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, García Benítez MR, Real Ferrero MM, Ortega Mateo A, Martínez-Frías ML. Actividad de los servicios de información sobre teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2008. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:116-119. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. Editorial: Gripe A (H1N1) en mujeres embarazadas: Hechos conocidos, desconocidos, y evaluación beneficios-riesgos. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:V-X. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF

Mejías Pavón C, Rodríguez-Pinilla E, Fernández Martín P, Ortega Mateo A, García Benítez MR, Real Ferrero MM, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Fármacos antipsicóticos y embarazo: resumen de la literatura y experiencia en el ECEMC. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:106-113. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.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 PREVENCION:

En Inglés

Bermejo E, Martínez-Frías ML. Prevention, diagnosis and services. Adv Exp Med Biol 2010; 686:55-75.

Martínez-Frías ML. Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? J Med Genet 2010;47:73-80.

VII. PUBLICACIONES SOBRE OTROS ASPECTOS:

En Español

González de Dios J, Aleixandre-Benavent R. El análisis cienciométrico de las publicaciones biomédicas sobre genética y dismorfología

clínica. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:134-145. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Grupo Periférico del ECEMC. Características de las madres que siguieron técnicas de reproducción asistida. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:92-103. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF

Martínez-Frías ML. Comentario editorial: El lado "perverso" del factor de impacto en la investigación biomédica en nuestro país. Bol. ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2009;V,8:132-133. http://www.ciberer.es/documentos/ECEMC_2009_AF.PDF

En Inglés

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, 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).

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

VIII. PUBLICACIONES QUE INTEGRAN EL CURSO DE FORMACIÓN CONTINUADA SOBRE PREVENCIÓN DE DEFECTOS CONGÉNITOS, PUBLICADO EN LA REVISTA SEMERGEN (CURSO ACREDITADO).

Martínez-Frías ML. Editorial: La prevención de defectos congénitos en Atención Primaria. Semergen 2010;36:119-120.

Martínez-Frías ML. Características generales de los defectos congénitos, terminología y causas. Semergen 2010;36:135-139.

Martínez-Frías ML. Actualización de conocimientos sobre formación de los gametos. Procesos de meiosis y fecundación. Semergen 2010;36:216-220.

Martínez-Frías ML. Estructura y función del ADN y de los genes. I Tipos de alteraciones de la función del gen por mutaciones. Semergen 2010;36:273-277.

Martínez-Frías ML. Estructura y función del ADN y de los genes. II Tipos de alteraciones de la función del gen por procesos epigenéticos. Semergen 2010;36:332-335.

Bermejo Sánchez E. Frecuencias de defectos congénitos al nacimiento en España y su comportamiento temporal y por comunidades autónomas. Causas de las variaciones de las frecuencias. Semergen 2010;36:449-455

VIII.
EQUIPO DE COLABORADORES DEL GRUPO PERIFÉRICO DEL ECEMC EN 2010

EQUIPO DE COLABORADORES DEL GRUPO PERIFÉRICO DEL ECEMC EN 2010*

* 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.

ANDALUCIA

Ananías Sotelo, E.A.	Antequera
Antelo Suárez, L.	La Línea
Arroyo Muñoz, M.E.	Montilla
Ballesteros Lara, T.	Jaén
Barcia Ruiz, J.M.	Cabra
Becerra Martínez, M.L.	Montilla
Broncano Lupiañez, S.	Motril
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 Cañete, M.	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 Mercado, M.	Jaén
Gallardo Hernández, F.L.	Montilla
García Jiménez, E.	Jaén
Garriguet López, 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 Moya, G.	Jaén
Miranda Valdivieso, M.	Antequera
Montes Mendoza, M.C.	Cabra
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
Simonet Lara, M.J.	Jaén
Tapia Barrios, J.M. de	Puerto Real
Torres Torres, A.	Úbeda
Trillo Belizón, C.	Motril
Valdivia Bautista, L.	Cabra
Valenzuela Soria, A.	Motril
Vázquez Navarrete, S.	La Línea
Vilchez Pérez, J.S.	Jaén

ARAGON

Azanza Montull, C.	Huesca
Botaya, A.	Huesca
Baquero Pulido, B.C.	Teruel
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
Tajada Cebrián, N.	Huesca
Valero Adán, M.T.	Teruel
Valle, F.	Teruel

PRINCIPADO DE ASTURIAS

Alvarez Caro, F.	Cangas del Narcea
Alvarez Berciano, F.	Avilés
Argüelles Fernández, J.	Cangas del Narcea
Arroyo Hernández, M.	Avilés
Claros González, I.J.	Cangas del Narcea
Espinosa Pérez, M.J.	Riaño
Fernández Barrio, B.	Avilés

Fernández Castro, A.	Avilés
Fernández González, P.	Cangas del Narcea
González Martínez, C.	Cangas del Narcea
González Martínez, M.T.	Riaño
Iglesias García, E.	Avilés
Junco Petrement, M.P.	Riaño
Labra Alvarez, R.	Riaño
Lastra Areces, B.	Cangas del Narcea
Martín González, A.	Cangas del Narcea
Méndez Alvarez, J.R.	Riaño
Pérez Iglesias, R.	Avilés
Pérez Solís, D.	Avilés
Quiles Masip, A.	Riaño
Riaño Galán, I.	Avilés
Rodríguez Dehli, C.	Avilés
Rodríguez Mon, C.	Avilés
Rodríguez Pando, M.C.	Riaño
Sáenz de Santamaría G., I.	Cangas del Narcea
Sánchez Martínez, P.	Cangas del Narcea
Suárez Tomás, J.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
Alvarez Estrada, P.	Guadalajara
Amezcua Recover, A.	Albacete
Boullosa Costa, A.	Hellín
Bravo Cantarini, F.	Hellín
Carrascosa Romero, C.	Albacete
Castillo Ochando, F.	Villarrobledo
Crespo Madrid, N.	Toledo
Cruz Avilés, E.	Puertollano
Escobar Izquierdo, A.B.	Toledo
Estévez Molinero, F.	Toledo
Félix Rodríguez, V.	Toledo
García Arroyo, L.	Toledo
García García, A.	Guadalajara
García Martínez, M.J.	Cuenca
García Mazario, M.J.	Guadalajara
García-Pardo Recio, J.G.	Valdepeñas
García Sánchez, A.	Toledo
González de Merlo, G.	Albacete
Güemes Hidalgo, M.	Toledo
Holgueras Bragado, A.	Toledo
Hoyos Vázquez, M.S.	Albacete
Jiménez Bustos, J.M.	Guadalajara
Jiménez Monteagudo, M.	Hellín
Mayordomo Almendros, M.	Villarrobledo
Medina Monzón, C.	Albacete
Moreno Salvador, A.O.	Villarrobledo
Myrick Alvarez, A.	Valdepeñas
Navarro Moreno, J.P.	Toledo
Navas Alonso, P.I.	Toledo
Ortega Rodríguez, M.	Villarrobledo
Ortigado Matamala, A.	Guadalajara
Pangua Gómez, M.	Guadalajara
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
Segoviano Lorenzo, M.C.	Toledo
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

CASTILLA Y LEON

Aparicio Lozano, P.	Burgos
Arriba Méndez, S. de	Ávila
Arroyo Bravo, A.	Zamora
Ballesteros Gómez, F.J.	Ávila
Benito Zaballos, M.F.	Salamanca
Campo Fernández, M.N.	Valladolid
Carbajosa Herrero, M.T.	Salamanca
Carbayo Tardáguila, L.	Salamanca
Casanueva Pascual, T.	Zamora
Castaño Almendral, J.L.	Zamora
Centeno Malfaz, F.	Valladolid
García Blanco, M.A.	Salamanca
García González, P.	Salamanca
García Martínez, L.	Zamora
García Parrón, A.	Salamanca
García Sánchez, R.	Salamanca
Garrido Pedraz, J.M.	Salamanca
Gil Sánchez, A.	Salamanca
González Martín, L.	Valladolid
Heras de Pedro, M.I.	Salamanca
Hernández González, N.	Zamora
Herrera Martín, M.	Segovia
Jiménez Saucedo, M.	Ávila
Lamas Pérez, C. de	Salamanca
Lanchares, J.L.	Salamanca
Maillo del Castillo, J.M.	Ávila
Marrero Calvo, M.	Ávila
Mata Franco, G. de la	Burgos
Martín Alonso, M.	Salamanca
Martín Sanz, A.	Ávila
Marugán Isabel, V.M.	Zamora
Mateos Polo, M.	Salamanca
Merino Marcos, M.L.	Salamanca
Mousallem Dimian, A.	Medina del Campo
Nieto Conde, M.C.	Segovia
Nieto González, M.T.	Salamanca
Ochoa Sangrador, C.	Zamora
Prieto Veiga, J.M.	Salamanca
Quesada Segura, G.	Valladolid
Ramos Nogueiras, P.	Zamora
Remesal Escalero, A.	Salamanca
Rodríguez Martín, M.O.	Salamanca
Romero Escós, M.D.	Segovia
Rupérez Peña, S.M.	Ávila
San Feliciano Martín, L.	Salamanca
Sevillano Benito, I.	Valladolid
Torres Peral, R.	Salamanca
Villar Villanueva, A.	Medina del Campo

CATALUÑA

Agulló Martí, J.	Palamós
Ametller Malfaz, E.	Girona
Barco Alván, J.	Lleida
Borell Molins, C.	Girona
Bringué Espuny, J.	Lleida
Cardona Barberán, A.	Tortosa
Casas Satre, C.	Girona
Caubet Busquet, I.	Vielha
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
Medrano, J.	Lleida
Mengotti, C.	Martorell
Mercé Gratacós, J.	Tortosa
Moral García, A.	Martorell
Moreira Echevarría, A.	Martorell
Peray Bagués, M. de	Olot
Plaja Román, P.	Palamós
Rey, Y.	Palamós
Rincón Díaz, D.A.	Olot
Ros Vallverdú, R.	Martorell
Rosal Roig, J.	Tortosa
Sacristán Vázquez, E.	Olot
Sánchez Fernández, M.	Girona
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
Vázquez Ruiz, M.	Figueres
Villalobos Arévalo, P.	Figueres

EXTREMADURA

Arroyo Carrera, I.	Cáceres
Asensio 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 Tallo, M.E.	Badajoz
Montero Vítores, J.	Llerena
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
Balado Insunza, N.	Vigo
Lago Mandado, P.	Burela
Ocampo Cardalda, S.	Vigo
Rodicio García, M.	Burela
Silveira Cancela, M.	Burela

LA RIOJA

Cristóbal Navas, C.	Calahorra
Elosegui Alberdi, J.M.	Calahorra

COMUNIDAD DE MADRID

Alcalde de Alvarez, A.D.	S. Sebastián de los Reyes
Cañete Díaz, A.	S. Sebastián de los Reyes
Fernández Sánchez, S.	S. Sebastián de los Reyes
Gallego Fernández, S.	El Escorial
García García, M.L.	Leganés
García Pose, A.	S. Sebastián de los Reyes
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

REGION DE MURCIA

Contessotto Spadetto, C.	Santiago de la Ribera
Díez Lorenzo, M.P.	Santiago de la Ribera
Fernández Paredes, J.J.	Santiago de la Ribera
López Soler, J.A.	Lorca
Martín Caballero, J.M.	Murcia
Martín Fernández-M., D.	Murcia
Rodríguez García, J.	Murcia
Rodríguez Martínez, M.	Santiago de la Ribera
Romero Caballero, M.D.	Lorca
Rubio Pérez, J.	Murcia

PAIS VASCO

Aguirre Conde, A.	Basurto
Aguirre Unceta-B., A.	Basurto
Alvarez Leal, C.	Zumárraga
Azanza Agorreta, M.J.	Zumárraga
Blarduni Cardón, E.	Zumárraga
Calzada Barrena, J.	Zumárraga
Canduela Fernández, C.	Arrasate-Mondragón
Di Franco Sío, P.	Zumárraga
Dopazo, L.	Arrasate-Mondragón
Guiu Solano, M.A.	Arrasate-Mondragón
Iturralde Orive, I.	Arrasate-Mondragón
Jiménez Villarreal, D.	Arrasate-Mondragón
Lertxundi Etxebarría, M.M.	Zumárraga
López Santamaría, G.	Arrasate-Mondragón
Martínez Esquerro, N.	Arrasate-Mondragón
Ona Otxúa, A.	Arrasate-Mondragón
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
Buhedo Gordillo, C.	Torrevieja
Climent Alberola, S.	Ontinyent
Codoñer Franch, P.	Valencia
Escamilla, R.	Valencia
Ferrer González, P.	Requena
Ferrer Ripollés, V.	Ontinyent

García Vicent, C.	Valencia
Hermannova, J.	Valencia
Hortelano, V.	Elche
Lurbe Ferrer, A.	Valencia
Martínez Carrascal, A.	Requena
Mestre Ricote, J.L.	Alicante
Micó Micó, A.	Ontinyent
Miralles Chinchilla, R.	Torrevieja
Moya Benavent, M.	Alicante
Murcia Lemauviel, de S.	Torrevieja
Navarro Ruiz, A.	Valencia
Pellicer Martínez, A.	Valencia
Pi Castán, G.	Alzira
Quiles Durá, J.L.	Elche
Rodríguez García, M.J.	Requena
Rometsch, S.	Requena
Ros, A.	Valencia
Sanchis Calvo, A.	Valencia
Santapáu Votá, J.	Ontinyent
Terol Piqueras, J.	Ontinyent
Vizcaíno Díaz, C.	Elche

Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 9, 2010. ISSN: 0210-3893

IX.
CENTROS HOSPITALARIOS PARTICIPANTES EN EL ECEMC EN EL PERÍODO 1976-2010

CENTROS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2010)

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 (2009)

ANDALUCIA

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 del SAS La Línea. 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 del Hospital San Juan de La Cruz. UBEDA (Jaén). Jefe de Servicio: Dra. A. Lara Palma.

140. Servicio de Línea Materno Infantil-Pediatría del Hospital de Montilla. MONTILLA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J. Garriguet López.

142. Servicio de Pediatría del Hospiten Estepona. ESTEPONA (Málaga). Jefe de Servicio: Dra. G. Colli Lista.

ARAGON

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. I. Riaño Galán. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. J. Velasco Alonso.

55. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Valle del Nalón. RIAÑO-LANGREO (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. 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 Universitario Ntra. Sra. de La Candelaria. SANTA CRUZ DE TENERIFE. Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. R. Trujillo Armas.

CANTABRIA

126. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. LAREDO (Cantabria). 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 del Complejo Hospitalario de Toledo. 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 de Valdepeñas. 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 Pediatría: Dr. F. Salvat Germán. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.I. Peregrín González.

147. Servicio de Pediatría del Hospital General. VILLARROBLEDO (Albacete). Jefe de Servicio: Dra. F. Castillo Ochando.

CASTILLA Y LEON

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 Virgen de La Concha. ZAMORA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. T. Casanueva Pascual. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J.L. Castaño Almendral.

38. Servicio de Pediatría del Hospital General Yagüe. BURGOS. Jefe de Servicio: Dr. G. de la Mata Franco.

51. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Río Hortega. VALLADOLID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Centeno Malfaz.

73. Sección de Pediatría del Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid). Jefe de Servicio: Dr. A. Villar Villanueva.

145. Servicio de Pediatría del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. ÁVILA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Maillo del Castillo.

149. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Salamanca. SALAMANCA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.M. Prieto Veiga. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.L. Lanchares.

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 Mallol. 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 Bagués.

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 y Ginecología del Hospital Sant Joan de Déu. MARTORELL (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Moral García. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. R. Ros Vallverdú.

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.

104. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. LLERENA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J. Montero Vítores.

GALICIA

29. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario. VIGO (Pontevedra).

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 del Servicio de Pediatría: Dra. C. Cristóbal Navas. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J.M. Elosegui Alberdi.

COMUNIDAD DE MADRID

8. Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Santa Cristina. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. del Río Ganuza.

113. Servicio de Pediatría del Hospital El Escorial. EL ESCORIAL (Madrid). Jefe de Servicio: Dra. S. Gallego Fernández.

115. Servicio de Pediatría del Hospital Severo Ochoa. LEGANES (Madrid). Jefe de Servicio: Dra. M.L. García García.

148. Servicio de Pediatría del Hospital Infanta Sofía. SAN SEBASTIAN DE LOS REYES (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. A. Cañete Díaz.

REGION 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. M.P. Díez Lorenzo.

105. Servicio de Pediatría del Hospital San Carlos. MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Martín Caballero.

107. Servicio de Pediatría de la Clínica Virgen de La Vega. MURCIA. Jefe de Servicio: Dra. M.J. Rubio Pérez.

PAIS VASCO

58. Servicio de Pediatría-Neonatología del Hospital de Basurto. BILBAO (Vizcaya).

66. Servicio de Pediatría del Hospital de Zumárraga. ZUMARRAGA (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dra. E. Zuazo Zamalloa.

150. Servicio de Pediatría del Hospital Alto Deba. ARRASATE-MONDRAGÓN (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dr. C. Canduela Fernández.

COMUNIDAD VALENCIANA

46. Servicio de Pediatría-Neonatología del Hospital General Universitario. ELCHE (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Quiles Durá.

50. Servicio de Pediatría y 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.

125. Servicio de Pediatría del Hospital Católico Casa de Salud. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. L. Picó Sirvent.

135. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital General. ONTINYENT (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. S. Climent Alberola. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J. Terol Piqueras.

139. Servicio de Pediatría del Hospital de La Ribera. ALZIRA (Valencia).

144. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología-Maternidad del Hospital de Torrevieja. TORREVIEJA (Alicante).

CENTROS CON DATOS NO DISPONIBLES EN EL PERIODO EN ESTUDIO (2009) Y DISPONIBLES EN EL PERIODO ANTERIOR (1980-2008)

ANDALUCIA

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.

ARAGON

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 LEON

40. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria Virgen Blanca. LEON. 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.

EXTREMADURA

99. Servicio de Pediatría del Hospital Virgen del Puerto. PLASENCIA (Cáceres). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Epifanio.

100. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Ciudad de Coria. CORIA (Cáceres). Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J.L. Calderón.

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 Salnés. VILAGARCIA DE AROUSA (Pontevedra).

LA RIOJA

39. Servicio de Pediatría del Hospital San Millán. LOGROÑO. Jefe de Servicio: Dr. L. Alonso Tomás.

COMUNIDAD DE MADRID

22. Servicio de Pediatría, Servicio de Genética y Servicio de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Nuestra Señora de La Concepción. MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M. Ruiz Moreno. Jefe de Servicio de Genética: Dra. C. Ayuso. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J. Díaz Recasens.

32. Servicio de Pediatría del Hospital Doce de Octubre. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. Beláustegui.

34. Servicio de Pediatría del Hospital Militar Central Gómez Ulla. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Serrano Galnares.

56. Servicio de Neonatología del Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. V. Pérez Sheriff.

93. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. GETAFE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. E. Sáez Pérez.

96. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. 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.

REGION 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.

PAIS VASCO

7. Servicio de Pediatría del Hospital Donostia. SAN SEBASTIAN (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dr. E. González Pérez Yarza.

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 UNICAMENTE EN EL PERIODO 1976-79 (REFERIDOS SOLO A RECIEN NACIDOS VIVOS)

ANDALUCIA

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 1980-2009, Y CUYOS DATOS NO SE INCLUYEN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRAFICAS PORQUE SOLO COLABORARON DURANTE EL PERIODO DE PRUEBA

ANDALUCIA

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 GRAFICAS PORQUE NO ENVIARON DATOS DE RECIEN NACIDOS MUERTOS

ANDALUCIA

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 DE PROXIMA INCORPORACION O REINCORPORACION AL ECEMC EN 2010

ANDALUCIA

--. Servicio de Pediatría del Hospital Costa del Sol. MARBELLA (Málaga).

PRINCIPADO DE ASTURIAS

--. Servicio de Pediatría del Hospital de Cabueñes. GIJÓN (Asturias). Jefe de Servicio: Dra. A. Rodríguez.

COMUNIDAD DE MADRID

--. Servicio de Pediatría del Hospital del Sureste. ARGANDA DEL REY (Madrid). Jefe de Servicio: Dra. C. Temboury Molina.

COMUNIDAD VALENCIANA

125. Servicio de Pediatría del Hospital Católico Casa de Salud. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. L. Picó Sirvent.

--. Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Alicante. ALICANTE. Jefe de Servicio: Dr. J. González de Dios.

Notas:

Notas:

Notas:

Notas:

Notas:

Notas:

Andalucía

Principado de Asturias

Cantabria

Castilla-La Mancha

Castilla y León

Comunidad Valenciana

Galicia

Región de Murcia