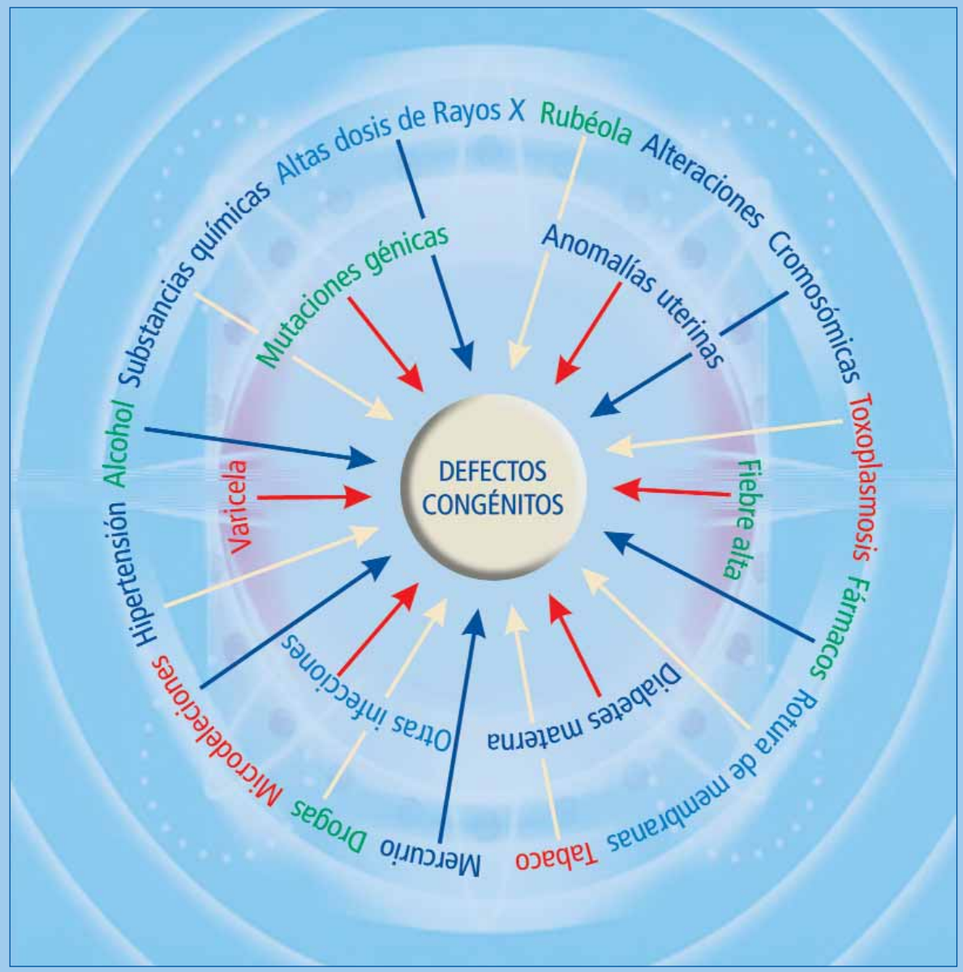
BOLETÍN DEL ECEMC:
Revista de Dismorfología y Epidemiología



BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología

2006

Estudio Colaborativo Español
de Malformaciones Congénitas

Serie V, nº 5
2006
(ISSN: 0210-3893)

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

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

Fecha de Impresión: Octubre de 2006

Tirada: 7.000 ejemplares

© Boletín del ECEMC

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

BOLETÍN DEL ECEMC:

Revista de Dismorfología y Epidemiología

Memoria Anual del año 2006

Datos correspondientes al año 2005

Serie V, nº 5
2006

CONSEJO EDITORIAL

EDITORA

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

COMITÉ EDITORIAL

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

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

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

JAIME L. FRÍAS. (Pediatría-Genética-Dismorfología).
Centro de Defectos Congénitos de la Universidad de South Florida.
Profesor de Pediatría. Universidad de South Florida. Tampa, EE.UU.

ALFREDO GARCÍA-ALIX. (Neonatología).
Servicio de Neonatología,
Hospital La Paz. Madrid.

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

ROBERT J. GORLIN. (Dismorfología).
Escuela de Odontología, Universidad de Minnesota.
Minneapolis, EE.UU.

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

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.

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

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

EQUIPO DE REDACCIÓN

Directora de Redacción
MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS

Sección de Epidemiología
EVA BERMEJO SÁNCHEZ
Mª LOURDES CUEVAS CATALINA
JACOBO MENDIOROZ PEÑA

Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información Telefónica
ELVIRA RODRÍGUEZ-PINILLA
CONSUELO MEJÍAS PAVÓN
PALOMA FERNÁNDEZ MARTÍN

Sección de Genética Clínica y Citogenética
LAURA RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
ELENA MANSILLA APARICIO
MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ

Informática
MARIANO LLORENTE CERRO
EMILIO SÁNCHEZ CERRATO

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

ÍNDICE

Editorial:

ECEMC: Celebrando los 30 primeros años de un programa singular. *Dra. Francisca L. Gallardo Hernández*. V

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

- Revisión: Aspectos clínicos y genéticos de las hamartoneoplasias que pueden ser diagnosticadas en los tres primeros días de vida. 2
  J. Mendioroz, L. Cuevas, E. Bermejo, M.L. Martínez-Frías
- Monosomía parcial 10p en un caso con fenotipo similar al síndrome de Ritscher-Schinzel 18
  E. Mansilla, L. Rodríguez, M.L. Martínez-Fernández, J. Rodríguez de Cía, C. García Vicent, M.L. Martínez-Frías
- Integración de los aspectos clínicos en el análisis epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC: 30 años preparándonos para el futuro 26
  E. Bermejo, J. Mendioroz, L. Cuevas, M.L. Martínez-Frías
- Síndromes muy poco frecuentes. *L. Cuevas y colaboradores* 44
  - — Síndrome de Noonan
  - — Síndrome Cardio-facio-cutáneo
  - — Síndrome de Costello
  - — Síndrome de Freeman-Sheldon
  - — Síndrome de Aarskog
  - — Displasia cleido-craneal

II.- Teratología 49

- Análisis de la utilización de medicamentos y otros datos demográficos en la población inmigrante (período 2000-2004). 50
  E. Rodríguez-Pinilla, C. Mejías, P. Fernández, V. Lucas, M.L. Martínez-Frías y Grupo de Trabajo del ECEMC

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

- Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: treinta años de existencia del registro del ECEMC 58
  E. Bermejo, L. Cuevas, J. Mendioroz, M.L. Martínez-Frías y Grupo Periférico del ECEMC

IV.- Artículo especial 83

- Síndrome de intervalo QT largo congénito 84
  F. Centeno Malfaz, B. Bello Martínez, A.I. Beltrán Pérez, C. Alcalde Martín, C. López García

V.- Resultados de otras actividades del ECEMC 91

- Resultados de la actividad de los Servicios SITTE y SITE durante el año 2005 y análisis de las llamadas por etnia materna 92
  E. Rodríguez-Pinilla, P. Fernández Martín, C. Mejías Pavón, V. Lucas, M.L. Martínez-Frías
- Posters presentados en la XXIX Reunión del ECEMC 97

VI.- Otros aspectos 109

- Hot Spots (Investigaciones importantes) 110
- Trabajos de lectura recomendada 111
- Noticias del ECEMC 112
- Obituario 113
- Fundación 1000 sobre defectos congénitos 114

VII.- Publicaciones del ECEMC 2004-2006 117

VIII.- Equipo de Colaboradores del Grupo Periférico del ECEMC en 2006 121

IX.- Centros hospitalarios participantes en el ECEMC (1976-2006) 127

ORGANISMOS Y ENTIDADES QUE DURANTE EL AÑO 2005, HAN CONTRIBUIDO AL MANTENIMIENTO DEL ECEMC Y SUS ACTIVIDADES INCLUYENDO LOS DOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA

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

— Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

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

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

- Andalucía
- Aragón
- Principado de Asturias
- Cantabria
- Castilla-La Mancha
- Castilla y León
- Comunidad Valenciana
- Extremadura
- Galicia
- La Rioja
- Comunidad de Murcia

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

— Fundación 1000 sobre Defectos Congénitos.

— Universidad Complutense de Madrid.

— Fondo de Investigación Sanitaria, como nodo de la Red REpIER (Expte. G03/123).

— Fondo de Investigación Sanitaria, como grupo del nodo del ISCIII (Expte. C03/05).

— Fondo de Investigación Sanitaria: PI 020028, PI 042661 y PI 042703.

— Fundación Raúl González-Salas.

EDITORIAL

ECEMC: CELEBRANDO LOS 30 PRIMEROS AÑOS DE UN PROGRAMA SINGULAR

Recibir una llamada de la Dra. Mª Luisa Martínez-Frías, fundadora y directora del ECEMC, un lunes del mes de junio es siempre un motivo de alegría, pero nada hacía sospechar lo que le llevaba a contactar conmigo ese día. Nada más y nada menos que ofrecerme escribir el editorial del Boletín anual del ECEMC, que en 2006 ha cumplido 30 años de existencia. ¿Qué puedo aportar yo? *La visión del hospital de más reciente incorporación*...

…Y esas palabras me hicieron recordar cómo unos años antes, en 1997, entré en contacto por primera vez con el ECEMC, a través de la Dra. Marina Pardo y del Dr. Martín Bermejo, en el Hospital del Río Hortega de Valladolid, donde fui residente de pediatría. Al principio sólo sabía que eran unas siglas extrañas que implicaban que algún recién nacido tenía algo "raro" y que había que realizar una encuesta exhaustiva a la madre… ¡y que no se te pase el control siguiente!

Pero fue en la reunión anual de 2003, que se celebró en Córdoba y donde acudí como invitada, cuando me sentí totalmente entusiasmada por la forma de trabajar, por el rigor y la altísima calidad científica de las sesiones que se celebraron, unido a la calidez del trato con todos los participantes. Cuando, poco tiempo después, nos pusimos en contacto con el Grupo Coordinador manifestando nuestro interés en formar parte del ECEMC (nosotros, que sólo somos un pequeño hospital comarcal recién abierto), nos sorprendió la cercanía y entusiasmo al acogernos. Y fue así como se inició nuestra colaboración con el ECEMC en diciembre de 2004, cuando el Hospital de Montilla sólo llevaba unos meses funcionando.

Durante el año, el trabajo como integrante del Grupo Periférico es más individual, que nunca solitario, ya que sabemos que todos los que forman el Grupo Coordinador (Mª Luisa, Eva, Laura y los demás) siempre están al otro lado del teléfono o del correo electrónico para resolver cualquier duda, ayudar, orientar. Los que atendemos a recién nacidos estamos familiarizados con algunos defectos congénitos, generalmente leves, que podemos encontrarnos en el día a día, ya que las anomalías congénitas afectan a un número no despreciable de ellos. El problema surge cuando no se trata de un defecto aislado, sino de un conjunto de alteraciones, una serie de rasgos dismórficos que nos hacen sospechar algo más. Estamos ante un recién nacido y, sobre todo, ante unos padres angustiados que no saben de *enfermedades raras* ni entienden de bajas frecuencias de presentación. Sólo saben que su hijo tiene un problema y esperan de ti información sobre lo que le ocurre, qué futuro le espera y si se puede volver a repetir en otros hijos de la pareja. En estos momentos, la ayuda del ECEMC es insustituible. No olvide-

mos que muchos de los hospitales colaboradores somos pequeños comarcales donde no contamos con Servicios de Genética ni con técnicas de laboratorio sofisticadas. El ECEMC se convierte entonces en nuestro Centro de Referencia, el más avanzado Laboratorio de Genética que pone a nuestra disposición desde el cariotipo de alta resolución hasta la detección de reordenamientos subteloméricos o las sondas más específicas para diferentes alteraciones y, lo que es aún más importante, el asesoramiento científico de sus profesionales. Así, cuando ahora nace un niño con una malformación, no nos sentimos solos ante lo desconocido. Ahora contamos con el ECEMC.

Pero, personalmente, el mejor momento del año es la reunión anual que se suele celebrar en octubre. Fue en Alicante, el pasado año, donde, al poner cara a las voces que ya eran amigas, todo cobró sentido. Allí se toma conciencia del resto del grupo, hospitales repartidos por toda España, unos colaboradores veteranos, otros casi tan recientes como nosotros. Allí todos se saludan como lo que son, viejos amigos y allí reciben sin recelo a los recién llegados. Son unos días de gran enriquecimiento profesional, gracias a las magníficas aportaciones científicas de primeras figuras mundiales y nacionales (imposible no hacer aquí una referencia especial al Dr. Frías, que cada año nos acompaña con ese espíritu joven y esa sabiduría que nos inspira) y las siempre interesantes sesiones de posters. Además, compartir esos días con todos los integrantes del ECEMC es una gran experiencia personal. Trabajamos, comemos, reímos juntos y volvemos a casa con más ganas de seguir adelante en nuestro empeño. Es por eso que el ECEMC está muy vivo, ya con 30 años de historia detrás. Porque está formado por un grupo heterogéneo de profesionales a los que les une un entusiasmo y un fin comunes: *que nuestros niños nazcan sanos*.

En el editorial que conmemoraba los 25 años de existencia del ECEMC, la Dra. Martínez-Frías dejaba clara la importancia que tiene este programa único en España y referente a nivel internacional, y la necesidad de que siguiese en marcha, precisando ¿tan sólo? apoyo financiero e institucional, dado que la disposición personal del grupo del ECEMC es incuestionable. Pues bien, cinco años más tarde la esperanza de que eso se cumpla se materializa en hechos como la firma del convenio con el Instituto de Salud Carlos III y traslado a las dependencias del mismo, y la reciente concesión del CIBER, que llevan implícito el merecido reconocimiento a la gran labor desarrollada.

Felicidades a todos los integrantes del ECEMC en este aniversario tan señalado y la más sincera enhorabuena a su "madre", la Dra. Mª Luisa Martínez-Frías. Que estos 30 años sean los primeros de una larga trayectoria al servicio de la sociedad española.

Dra. Francisca L. Gallardo Hernández
Hospital de Montilla (Córdoba)

Montilla, julio de 2006

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

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

REVISIÓN: ASPECTOS CLÍNICOS Y GENÉTICOS DE LAS HAMARTONEOPLASIAS QUE PUEDEN SER DIAGNOSTICADAS EN LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA

J. Mendioroz[1], L. Cuevas[1], E. Bermejo[1], M.L. Martínez-Frías[1,2].

[1]*ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*
[2]*Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.*

Summary

Title: Clinical and genetic aspects of the hamartoneoplastic syndromes that can be diagnosed during the three first days of life.

The hamartoneoplastic syndromes are an heterogeneous group of diseases characterized by their risk to develop malignant tumors among other clinical features that vary from one syndrome to another. Most of these pathologies also share endocrinological abnormalities and sometimes, genetic characteristics, including the autosomal dominant mode of inheritance. Therefore, pediatricians must be aware of their main characteristics in order to prevent as soon as possible further complications and to provide the appropiate genetic counseling to the affected patients and their families. In this chapter, we have classified these pathologies in seven different groups according to the more frequently affected tissue by the development of hamartomas. For each of these groups we reviewed the hamartoneoplastic syndromes that have some manifestations at birth. Finally, some practical guidelines are provided for their clinical, genetic diagnosis, and management.

Key Words: hamartoneoplastic syndromes, genetics, clinical features.

Introducción

En la actualidad, es bien conocido que existen ciertos tumores que se pueden considerar hereditarios, bien como única manifestación de una mutación genética o, menos frecuentemente, asociados a malformaciones congénitas. Entre los primeros, cabe citar el retinoblastoma, el tumor de Wilms y algunos tipos de tumores de mama, pulmonares, vesicales, o colorrectales. Dentro del grupo que se asocia a malformaciones, se sitúan las *hamartoneoplasias*, procesos neoformativos caracterizados por el desarrollo de tumores benignos que, sin embargo, tienen un elevado riesgo de malignización. Etimológicamente, la palabra "Hamartoma" procede del griego y significa "error". En Medicina, se utiliza para describir un defecto focal parecido a una neoplasia, formado por una multiplicación desorganizada y desmedida de las células maduras del tejido en el que aparece. De hecho, las hamartoneoplasias son consideradas como estados pre-neoplásicos.

Aparte del riesgo de malignización, estas lesiones pueden producir alteraciones muy diversas dependiendo del tejido a partir del cual se desarrollan. Así, en los síndromes hamartoneoplásicos puede haber alteraciones endocrinas (si el hamartoma se desarrolla sobre una glándula), óseas (si ocurre en alguna estructura esquelética), nerviosas, epiteliales, intestinales, etc. Por todo ello, es muy importante reconocer las particularidades de cada uno de los diferentes síndromes hamartoneoplásicos, de cara al pronóstico, manejo clínico y prevención de las complicaciones que puedan surgir, en especial, en lo que respecta al riesgo de desarrollar neoplasias. La mayoría de las hamartoneoplasias tienen un modo de herencia autosómico dominante, con penetrancia variable.

En este capítulo revisamos los principales síndromes que se caracterizan por presentar este tipo de lesiones y que, con frecuencia, comparten ciertas características clínicas.

Tipos de hamartoneoplasias y particularidades clínicas

En la Tabla 1 se incluyen los síndromes hamartoneoplásicos que pueden ser reconocidos o, por lo menos, sospechados, al nacer o durante los primeros días de vida. Es importante destacar, no obstante, que si bien algunos de estos síndromes pueden ser reconocidos en el momento del nacimiento, al tratarse de hamartoneoplasias, normalmente es la evolución y el crecimiento de estas lesiones las que hacen llegar al diagnóstico. Al nacimiento, la sospecha del diagnóstico viene determinada, en muchos casos, por una historia familiar que obliga a descartar en el recién nacido la enfermedad de uno de sus progenitores. En la Tabla 2 se

ha resumido el componente hereditario y las principales características genéticas de este grupo de patologías.

Para facilitar la descripción y las características de cada una de ellas hemos clasificado las hamartoneoplasias según el tipo de tejido en el que se desarrollan, en 7 grupos que engloban las distintas entidades: 1) hamartomas en epidermis; 2) en hueso, cartílago o tejido conjuntivo; 3) en vasos sanguíneos y linfáticos; 4) en glándulas; 5) en tejido nervioso; 6) en tejido adiposo; y 7) en el sistema gastrointestinal. Sin embargo, en la mayoría de estos síndromes, las hamartomatosis suelen producirse en varios tejidos distintos y su distinción, en la práctica clínica, no es tan evidente.

Para cada uno de estos grupos se describirán exclusivamente aquellas hamartoneoplasias que puedan ser de interés para los neonatólogos y pediatras dejando fuera de este estudio aquellas cuyos rasgos clínicos se manifiesten generalmente en la edad adulta.

1. Hamartoneoplasias epidérmicas

Acantosis Nigricans

La característica principal de esta patología es el adelgazamiento e hiperpigmentación de las células epiteliales, dando lugar a la aparición de máculas hiperqueratósicas ligeramente rugosas y de color marrón oscuro, localizadas principalmente en las zonas de flexión de axilas, cuello y genitales. En la boca, particularmente en lengua y labios, hay un crecimiento papilomatoso sin pigmentación. La mucosa bucal y el paladar suelen estar menos afectados. Histológicamente, las lesiones se caracterizan por una hipertrofia papilar y una hiperqueratosis con acantosis leve e irregular. Puede presentarse al nacimiento o aparecer en la adolescencia. Clásicamente se han definido cuatro tipos: el tipo maligno, el hereditario (autosómico dominante), el endocrino (asociado a resistencia a la insulina, obesidad, hiperandrogenismo o enfermedades autoinmunes) y el idiopático (reversible y asociado a obesidad). El tipo maligno tiene la misma apariencia clínica del tipo benigno, con la diferencia de que progresa más rápidamente y cursa con prurito. Sin embargo, en todos los tipos, las lesiones son histológicamente indistinguibles.

Puede ser producida también por ciertos fármacos (dietilestilbestrol, ácido nicotínico, anticonceptivos orales o glucocorticoides). Además puede presentarse asociada a otros síndromes (Seip, Beare-Stevenson, Bloom, SADDAN, etc.).

Existe un riesgo de que la Acantosis Nigricans aparezca asociada a adenocarcinomas en un porcentaje que varia, según las series, entre el 64 y el 92%. En un 75% de estos casos, estos tumores se localizan a nivel del intestino y cerca de un 60% se presentan en estómago. Pueden localizarse, con menor frecuencia, en útero, páncreas, conductos biliares, vejiga, pulmón y mama. La acantosis nigricans se considera actualmente como un marcador de neoplasias internas.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la enfermedad de Addison, la Hemocromatosis, la Ictiosis histrix y el Síndrome de Cowden.

Síndrome de Gorlin

Uno de los retos del Síndrome de Gorlin es su reconocimiento precoz, debido a que los pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar múltiples neoplasias en edades tempranas. Muchos de los signos clínicos más característicos pueden no aparecer en la infancia y, generalmente, no es diagnosticado hasta la segunda o tercera década de la vida.

Para su diagnóstico se necesitan dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores, entre los siguientes. Criterios mayores: Carcinoma de células basales en pacientes menores de 20 años (se observa en más del 90% de los casos), quistes odontogénicos de mandíbula, tres o más hoyuelos plantares o palmares, calcificación bilaminar de la hoz cerebral, anomalías costales, y un pariente afectado con el síndrome. Como criterios menores se consideran la macrocefalia, otras malformaciones congénitas (hipertelorismo, frente abombada, labio leporino), anomalías esqueléticas (deformidad de Sprengel o sindactilia), y la presencia de fibroma ovárico o meduloblastoma.

Dado que los pacientes con el síndrome de Gorlin no deben exponerse en exceso a los rayos solares ni ser sometidos a radioterapia por el riesgo de aumentar el desarrollo del carcinoma de células basales, su diagnóstico precoz es importante.

Es posible el diagnóstico molecular del síndrome mediante la secuenciación directa del gen responsable, el *PTCH*, situado en la región 9q22.3, pero la tasa de detección de mutaciones de esta prueba es del 60-80% y además suele ser innecesaria de cara al diagnóstico definitivo porque los criterios clínicos definidos son suficientes.

2. Hamartoneoplasias en hueso, cartílago y tejido conjuntivo

Síndrome de McCune-Albright

Se define por la tríada de displasia fibrosa poliostótica, alteraciones pigmentarias en la piel (manchas café con leche) e hiperfunción del sistema endocrino (pubertad precoz, tirotoxicosis, Cushing y gigantismo hipofisario).

Es muy importante vigilar las alteraciones endocrinas en las edades tempranas, ya que éstas pueden aparecer muy precozmente. En las niñas, esta enfermedad puede manifestarse como una pubertad precoz muy temprana que estaría producida por la presencia de quistes ováricos secre-

TABLA 1

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RASGOS ASOCIADOS DE LAS HAMARTONEOPLASIAS

Nombre	*Lesiones hamartomatosas*	*Clínica*	*Tipos de neoplasias asociadas*	*Otras patologías asociadas*	*Momento más común del diagnóstico*
Acantosis Nigricans	Epiteliales.	Pápulas hiperqueratósicas e hiperpigmentadas en zonas de flexión. Crecimiento papilomatoso en región oral (lengua y labios).	Adenocarcinoma gastrointestinal (60% estómago). Carcinomas en útero, vejiga, mama y pulmón.	Resistencia Insulina. Obesidad. Formas sindrómicas. Fármacos. Endocrinopatías.	A veces al nacimiento.
Síndrome de Gorlin	Epidermis.	Quistes epidérmicos. Queratoquistes odontogénicos en mandíbula. Hoyuelos palmares y plantares. Pliegues durales calcificados. Malformaciones (costillas, vértebras, fisura palatina y otros defectos óseos).	Carcinomas de las células nevoides basales. Meduloblastoma.	No.	Raramente al nacimiento.
Síndrome de McCune-Albright	Óseas. Epiteliales. Endocrinas.	Displasia fibrosa poliostótica. Manchas café con leche. Hiperfunción endocrina de varias glándulas en especial gónadas y tiroides. Fracturas óseas y asimetrías. Sordera.	Raras. Casos con carcinoma de mama, endometrio y osteosarcoma maxilar.	Pubertad precoz. Síndrome de Cushing infantil. Acromegalia. Hipertiroidismo. Hipofosfatemia.	Casos graves al nacimiento. Formas leves en infancia.
Síndrome de Gardner	Hueso.	Poliposis adenomatosa del colon. Osteomas en cráneo. Quistes epidermoides. Tumores desmoides. Alteraciones oculares con hiperplasia del epitelio pigmentado de la retina (CHRPE). Odontomas múltiples y anomalías dentales.	Adenocarcinoma periampular. Degeneración maligna de los pólipos. Tumores del SNC. Carcinoma papilar de tiroides.	No.	Variable.
Esclerosis tuberosa	Vasculares. Tejido conjuntivo.	Epilepsia y retraso mental. Calcificaciones intracraneales. Angiofibromas faciales y ungueales. Máculas hipomelanóticas.	Carcinoma renal.	Rabdomiomas cardiacos. Angiomiolipomas renales.	A veces al nacimiento.
Síndrome de Maffuci	Cartílago. Vasculares.	Encondromas. Anomalías óseas. Hemangiomas venosos. Malformaciones linfáticas (raras).	Condrosarcomas. Hemangiosarcomas. Linfangiosarcomas. Carcinoma hepático y pancreático.	Enfermedad de Ollier.	25% al nacimiento. Diagnóstico entre 1-5 años.
Síndrome de Von Hippel-Lindau	Vasculares.	Angioma de retina. Hemangioma cerebeloso. Afectación angiomatosa multisistémica: pancreas, riñon, suprarrenales y SNC.	Carcinoma renal de células claras. Cistoadenomas pancreáticos. Feocromocitoma.	No.	Variable.
NEM IIB	Glandulares	Dolores. Taquicardia y sudoración. Malestar general e irritabilidad. Náuseas.	Feocromocitoma. Carcinoma medular de tiroides. Adenomas de paratiroides.	Enfermedad de Hirschsprung.	Variable.

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

TABLA 1 (Continuación)

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RASGOS ASOCIADOS DE LAS HAMARTONEOPLASIAS

Nombre	*Lesiones hamartomatosas*	*Clínica*	*Tipos de neoplasias asociadas*	*Otras patologías asociadas*	*Momento más común del diagnóstico*
Síndrome de Schimmelpenning	Epidermis. Glándulas sebáceas.	Nevus sebáceo. Alteraciones oculares, cerebrales y esqueléticas.	Neoplasias renales incluyendo tumor de Wilms.	No.	Al nacimiento.
Neurofibromatosis tipo I	Tejido nervioso.	Manchas café con leche. Nódulos Lisch en iris. Neurofibromas. Retraso mental. Hipertensión.	Feocromocitoma. Neurofibrosarcomas. Neuroblastomas. Rabdomiosarcoma. Tumor de Wilms. Adenocarcinoma de páncreas.	Meningioma. Glioma. Neurinoma acústico/óptico.	Al nacimiento (40%).
Síndrome de Pallister-Hall	Tejido nervioso.	Hamartoma hipotalámico. Polidactilia. Atresia anal. Hipopituitarismo.	No.	Acrocefalopolisindactilia de Greig.	Al nacimiento.
Síndrome de Proteus	Tejido adiposo. Hueso. Vasculares.	Hipercrecimiento de manos y pies. Asimetría de extremidades. Alteraciones esqueléticas. Nevus verrucosos epidérmicos. Nevus cerebriforme de tejido conectivo. Malformaciones vasculares (capilares, venosas y linfáticas). Lipomas.	Cistoadenomas y cistocarcinomas ováricos bilaterales. Adenomas monomórficos parotídeos.	ECCL (Lipomatosis Encefalocraneocutánea). Tumores específicos.	Raramente al nacimiento.
Síndrome de Peutz-Jeghers.	Epiteliales. Intestinales.	Máculas melanocíticas en los labios, mucosa oral y dedos. Pólipos hamartomatosos en intestino.	Adenocarcinomas de estómago y colon. Carcinoma pancreático o mama. Adenocarcinoma de pulmón. Mieloma múltiple. Tumores ováricos.	No.	Raramente al nacimiento.
Síndrome de Riley-Smith (Banayan-Riley-Ruvalcaba)	Vasculares. Tejido adiposo.	Lipomas y hemangiomas asociados a macrocefalia. Poliposis intestinales.	Neoplasias de tiroides.	Tiroiditis de Hashimoto.	Al nacimiento.
Síndrome de Cowden	Epidermis. Tracto GI. Mama. Tiroides.	Tricolemomas en cara. Enfermedad fibroquística de mama. Fibroadenomas. Bocio. Poliposis intestinal. Macrocefalia. Anomalías genitales. Lesiones verrucosas orales.	Adenocarcinoma de mama, tiroides y endometrio.	Enfermedad de Lhermitte-Duclos (Gangliocitoma cerebelar displásico).	Variable.

tores de estrógenos. Estos quistes pueden visualizarse mediante ecografías y estar presentes incluso a los cuatro meses de edad. Los casos masculinos más graves pueden también diagnosticarse a muy corta edad si tienen disfunciones endocrinas, en especial los casos que presentan un Cushing, o con hipertiroidismo, aunque estas formas son menos frecuentes que la pubertad precoz en niñas. Los niños afectados pueden tener también una secreción aumentada de hormona de crecimiento que produzca acromegalia.

Respecto a la displasia fibrosa que aparece posteriormente, ésta puede producir deformidades óseas y un aumento en la incidencia de fracturas. Cuando aparecen las manchas café con leche es importante hacer el diagnóstico diferencial con la neurofibromatosis.

El gen responsable, el *GNAS1*, forma parte de la familia de genes productores de proteínas G transductoras de señales intracelulares, y sus mutaciones producen también otras patologías como el pseudohipoparatiroidismo, la heteroplasia ósea progresiva, la distrofia hereditaria de Albright y algunos tumores de la pituitaria.

Síndrome de Gardner

Es una poliposis adenomatosa del colon, autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad variable, asociada a osteomas múltiples y a tumores de piel y de tejidos blandos. Una de las características de las personas afectadas, es que presentan osteomas (sobretodo en cráneo, maxila y mandíbula), quistes epidermoides, tumores desmoides, odontomas múltiples y anomalías dentales. Tienen también alteraciones oculares hasta en un 90% de los casos, especialmente hiperplasia del epitelio pigmentado de la retina (en inglés CHRPE) bilateral. Sin embargo, el aspecto más importante que se debe vigilar es la poliposis de colon y recto, ya que tiene una elevada tendencia a la malignización en forma de adenocarcinomas. Dependiendo de las series, el porcentaje de malignización oscila entre el 58 y el 100%. Se han descrito también, aunque con mucha menor frecuencia, otros tumores asociados, en especial de tiroides, suprarrenales y ginecológicos.

El síndrome de Gardner, el síndrome de Turcot y la Poliposis adenomatosa familiar (PAF) son variantes alélicas de la misma alteración del gen *APC*, un supresor tumoral situado en 5q21 cuya represión, inactivación, disfunción, o pérdida da lugar a una transformación celular maligna. Existe correlación genotipo-fenotipo dependiendo del lugar de la alteración de este gen, de modo que la enfermedad es más grave y tiene manifestaciones extracolónicas a más temprana edad, si la mutación ocurre en su parte más central.

Esclerosis Tuberosa

Es una enfermedad multisistémica que cursa con la aparición de tumores benignos en cerebro, riñón, corazón, pulmón, ojos y piel. En niños pequeños su diagnóstico suele hacerse tras la detección de rabdomiomas cardiacos, o tras la aparición de convulsiones. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el diagnóstico es mucho más tardío y se corresponde con la aparición de crisis epilépticas, o de angiofibromas faciales. Otros signos clínicos incluyen las manchas hipocrómicas "en hoja de fresno" (para visualizarlas a veces hace falta utilizar lámparas de luz UV), adenoma sebáceo en cara, convulsiones, retraso mental y alteraciones renales (riñón multiquístico, angiomiolipoma renal). Las personas afectadas tienen además una mayor predisposición para determinadas neoplasias, en especial renales.

Actualmente existen cuatro genes distintos que han sido relacionados con la aparición de esta enfermedad pero solo dos, el *TCS1* y el *TCS2* han demostrado producir la enfermedad: el *TCS1* se sitúa en la región q34 del cromosoma 9 y el *TCS2* en 16p13.3. Estos genes codifican para la hamartina y la tuberina respectivamente, que son proteínas con funciones muy variadas dentro de la transmisión de señales intracelulares. El fenotipo producido por las mutaciones del primero de los dos genes es, en principio, más leve. Algunas personas afectadas presentan mosaicismos de grado variable para estos genes.

En el ECEMC se han registrado ocho casos con esta enfermedad. Su diagnóstico se hizo sobre la base de la detección prenatal de un rabdomioma cardiaco en cinco casos, y en los demás por la historia familiar positiva (en cinco de los ocho casos diagnosticados existían antecedentes de Esclerosis Tuberosa en miembros cercanos de la familia) y la presencia de tumores de histología todavía no determinada. La mancha hipocrómica en hoja de fresno sólo estaba presente en uno de los recién nacidos.

Síndrome de Maffucci

Se caracteriza por la afectación de la piel y del sistema esquelético presentando múltiples angiomas y encondromas. Se produce una migración anormal de los condrocitos del cartílago de crecimiento hacia el hueso, causando fracturas patológicas de difícil consolidación y que pueden acabar produciendo acortamientos de las partes afectadas. Los encondromas pueden aparecer en casi cualquier localización, pero suelen encontrarse asimétricamente en falanges de las manos (89%) y en los huesos largos. Hasta un 40% de estos encondromas se malignizan convirtiéndose en condrosarcomas. Los hemangiomas aparecen como nódulos subcutáneos azulados que se vacían a la presión y se localizan sobretodo en las extremidades inferiores. También pueden malignizarse en hemangiosarcomas. El riesgo global de que exista un tumor maligno es de alrededor de un 23%, correspondiendo el 15% a los condrosarcomas. El pronóstico es bueno si no aparecen malignizaciones. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y suele realizarse hacia los 5 años de edad, momento en el que se detectan más fácilmente los hemangiomas y las asimetrías en extremidades producidas por las alteraciones óseas. Sin embargo, hasta en un 25% de los casos diagnosticados a esta edad, los signos de esta enfermedad estaban ya presentes al nacimiento o se habían manifestado de forma menos evidente durante el primer año de vida.

Se ha propuesto un gen candidato responsable para este síndrome, el *PTHR*, que codificaría para un tipo de receptor de la hormona paratiroidea, aunque hay estudios recientes que descartan esta hipótesis. El diagnóstico diferencial

TABLA 2

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LAS HAMARTONEOPLASIAS

Nombre	Sinónimos/Formas alélicas	Frecuencia	OMIM	Herencia	Gen	Localización	Diagnóstico Molecular
Acantosis Nigricans	-	Desconocida.	100600	Una forma AD.	-	-	No
Síndrome de Gorlin.	Síndrome de Gorlin-Goltz. Carcinoma de células basales nevoides. 5ª facomatosis. Síndrome de múltiples nevus basales.	1/57.000	109400	AD con penetrancia completa y expresividad variable. No correlación genotipo-fenotipo.	*PTCH*	9q22.3	Sí
Síndrome de McCune-Albright	Displasia fibrosa poliostótica.	Desconocida.	174800	AD Letal? Mosaicismo somático?	*GNAS1*	20q13.2	Sí
Síndrome de Gardner	Poliposis adenomatosa familiar. Síndrome de Turcot.	1/8.000-1/16.000	175100	AD con penetrancia completa y expresividad variable.	*APC*	5q21-q22	Sí
Esclerosis tuberosa	Epiloia. Adenoma sebáceo.	1/6.000	191100	Esporádica. AD con expresividad variable.	*I:TSC1* *II:TSC2*	9q34 16p13.3	Sí para el tipo I y el tipo II.
Síndrome de Maffuci	Osteocondromatosis. Discondroplasia. Enfermedad de Ollier.	Desconocida	166000	Esporádico	*PTH/PTHRP*	3p22-p21.1	No
Síndrome de Von Hippel-Lindau	-	1/35.000	193300	AD	*VHL* *CCND1*	3p26-p25 11q13	Sí
NEM IIB	Síndrome de Sipple. Síndrome PTC.	Desconocida	171400	AD con penetrancia cercana al 100%.	*RET* oncogen	10q11.2	Sí
Síndrome de Schimmelpenning	Facomatosis nevoorganoide. Síndrome de nevus epidérmico. Nevus sebáceo de Jadassohn.	Desconocida	165630 .	AD?	-	-	No
Neurofibromatosis tipo I	Enf. de Von Recklinghausen	1/3.000	162200	AD con 100% penetrancia. 50% "de novo".	*NF1*	2p22-p21 17q11.2	Sí
Síndrome de Pallister-Hall	S. Hamartoblastomas hipotalámicos. Síndrome CAVE.	Desconocida	146510	AD	*GLI3*	7p13	Sí
Síndrome de Proteus	Síndrome de Cowde. Síndrome de Riley-Smith. Síndrome de hamartoma-tumores. Lipomatosis encefalocraneocutánea.	1/1.000.000	176920	Esporádico.	*PTEN*	10q 23.31	Sí
Síndrome de Peutz-Jeghers.	Poliposis hamartomatosa intestinal.	1/8.000-1/29.000	175200	AD con alta penetrancia.	*STK11*	19p13.3 19q13.4?	Sí
Síndrome de Riley-Smith (Banayan-Riley-Ruvalcaba)	Síndrome de Cowden. Síndrome de hamartoma-tumores. Síndrome de Proteus.	No descrita	143480	AD	*PTEN*	10q23.31	Sí
Síndrome de Cowden	Síndrome de Riley-Smith. Síndrome de hamartoma-tumores. Síndrome de Proteus.	1/200.000	158350	AD con expresividad y penetrancia variable. Fenómeno de anticipación.	*PTEN*	10q 23.31	Sí

AD: autosómica dominante

se hace principalmente con el Sarcoma de Kaposi, el Síndrome de Proteus, el Síndrome de Klippel-Trenaunay y la enfermedad de Ollier.

3. Hamartoneoplasias vasculares

Dentro del grupo de *hamartoneoplasias* vasculares, habitualmente se incluyen tres síndromes relativamente frecuentes: el Síndrome de Klippel-Trenaunay que se define por la presencia combinada de malformaciones capilares, venosas y linfáticas junto a una hipertrofia de la extremidad afectada; el Síndrome de Parkes Weber bastante similar al anterior excepto por el hecho de que también hay malformaciones arteriovenosas, y el Síndrome de Sturge-Weber que se define por la presencia de un angioma meníngeo asociado a una malformación capilar en la cara. Sin embargo, y aunque estos síndromes hayan sido considerados durante mucho tiempo como *hamartoneoplásicos*, con la evolución de los métodos diagnósticos se ha demostrado que en realidad, las lesiones vasculares que presentan corresponden a malformaciones vasculares y no a angiomas propiamente dichos.

Para diferenciar los distintos tipos de angiomas tradicionalmente se han utilizado clasificaciones basadas principalmente en la forma, color, tipo y localización de las lesiones vasculares. Sin embargo, con la llegada de las nuevas técnicas diagnósticas, se han incorporado nuevos criterios para su diferenciación basados en diferencias biológicas, inmunohistoquímicas, radiológicas y hemodinámicas permitiendo un diagnóstico mucho más preciso. Por ello, un aspecto crucial a la hora de valorar estas patologías es hacer la distinción entre lo que es un verdadero angioma (de origen tumoral) de los que son malformaciones vasculares.

Como regla general, los hemangiomas suelen aparecen a los pocos días de vida para posteriormente proliferar y finalmente involucionar con el crecimiento del niño y no producen coagulopatías de consumo por atrapamiento plaquetario. Para su caracterización más precisa hay que utilizar el Eco-Doppler y cada vez más, se van utilizando marcadores basados en la detección de antígenos vasculares específicos de los cuales, el más utilizado actualmente es el GLUT-1, aunque también se utilizan otros como la merosina, la Fc-gamma-RII, y los antígenos Y de Lewis.

En esta revisión no comentaremos por tanto las características clínicas de estos tres síndromes puesto que no se ajustan a la definición estricta de *hamartoneoplasia*.

Síndrome de Von-Hippel-Lindau (VHL)

Es una enfermedad hereditaria y multisistémica, caracterizada por el desarrollo, en edades tempranas, de neoplasias benignas y malignas. Se caracteriza por presentar hemangioblastomas en retina, cerebelo y columna y, más adelante, tumores malignos como el carcinoma renal, el feocromocitoma y diversos tumores pancreáticos. También han sido descritas lesiones angiomatosas en hígado, riñón, páncreas, pulmón, piel y epidídimo. Se reconocen dos tipos en función de la presencia/ausencia de feocromocitoma: el tipo 1, que representa el 80% de los casos, no desarrolla feocromocitoma, y el 20% restante son del tipo 2 que tiene feocromocitoma. Este se separa en dos subtipos y tiene peor pronóstico que el anterior. En el subtipo 2A, se encuentran feocromocitomas sin carcinoma de células renales o quistes pancreáticos, y en el tipo 2B el feocromocitoma se acompaña de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos. Este último tipo es el grupo con peor pronostico y mayor mortalidad.

Su herencia es autosómica dominante y se produce por alteraciones del gen *VHL*, un gen supresor de tumores, situado en la región 3p25-26. Las deleciones, inserciones y mutaciones "*nonsense*" de este gen son responsables sobre todo del VHL tipo 1, mientras que las mutaciones "*missense*" producen casi siempre el VHL tipo 2. Existe otro gen, el *CCDN1*, en la región 11q13, que modifica el fenotipo de las personas afectadas, de modo que la presencia del alelo G de este gen se relaciona con un aumento del riesgo de aparición de múltiples angiomas retinales y de hemangiomas del SNC.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la neoplasia endocrina múltiple, en la que puede haber también feocromocitomas, pero asociados invariablemente a un cáncer medular de tiroides, lo que no ocurre con las personas afectadas de Von Hippel Lindau.

4. Hamartoneoplasias glandulares

Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM) tipo IIB

Las Neoplasias Endocrinas Múltiples se definen como un grupo de síndromes hereditarios autosómicos dominantes en los que se alteran ciertos genes reguladores del crecimiento celular produciendo una hiperplasia y una hiperfunción de las glándulas endocrinas afectadas. La clasificación actual incluye las NEM tipo I, en las que hay hipersecreción de las glándulas paratiroides, de los islotes pancreáticos y de la hipófisis anterior, y las NEM tipo II, que presentan carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma. Este segundo grupo se subdivide a su vez en los tipos IIA y IIB dependiendo de la existencia adicional de alteraciones de las glándulas paratiroides. Nos centraremos fundamentalmente en el tipo IIB ya que, aunque es poco frecuente (5% de los casos con tipo II), es más agresivo y sus manifestaciones clínicas aparecen antes en el desarrollo. Como se ha comentado, el tipo IIB se caracteriza por presentar carcino-

ma medular del tiroides asociado a feocromocitoma y, contrariamente al tipo IIA, raramente hay tumores de paratiroides. Los niños afectados por este tipo suelen tener además párpados y labios gruesos, mandíbula prominente, adenomas paratiroideos y neuromas mucosos en lengua, labios y cavidad bucal. Estos últimos permiten reconocer la enfermedad cuando aparece en la infancia. El diagnóstico se hace fundamentalmente basado en las alteraciones endocrinas, pero en el momento actual existe también la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal mediante el análisis de ligamiento del DNA extraído del líquido amniótico o de las vellosidades coriónicas. Esta enfermedad puede ir asociada a la Neurofibromatosis tipo I, a la enfermedad de Von-Hippel-Lindau y a la Enfermedad de Hirschprung.

Se produce por alteraciones en el oncogen *RET*, situado en la región 10q11.2. Aproximadamente el 95% de las personas afectadas tienen una mutación puntual en el dominio tirosin kinasa de este gen a nivel del codón 918 del exón 16. Se ha sugerido que existe una correlación genotipo-fenotipo pero se necesitan más estudios para confirmar este hecho.

En el ECEMC hay registrado un caso de NEM tipo II que fue diagnosticado al nacimiento por tener varios familiares afectados por esta patología.

Síndrome de Schimmelpenning

Se caracteriza por presentar al nacimiento un nevus sebáceo asociado a anomalías cerebrales, oculares y esqueléticas. El nevus sebáceo, en general, afecta al cuero cabelludo o sigue las líneas de Blaschko y se caracteriza histológicamente por hiperplasia de las glándulas sebáceas. Las lesiones cerebrales incluyen epilepsia, retraso mental, defectos de la migración neuronal y atrofia cortical. La afectación ocular suele producirse por extensión del nevus sebáceo, aunque puede haber colobomas, opacidad corneal, atrofia del nervio óptico o ceguera cortical. En el sistema esquelético el aumento de densidad ósea es más visible en los huesos del cráneo, aunque puede haber afectación de casi cualquier segmento óseo. Hay también afectación oral y dental (hemihipertrofia de la lengua, lesiones papilomatosas en encías, ausencia de dientes o alteraciones del esmalte). Puede aparecer asociado a neoplasias renales, incluyendo el tumor de Wilms. Se cree que su herencia es autosómica dominante.

5. Hamartoneoplasias en tejido nervioso

Neurofibromatosis tipo I

Las neurofibromatosis constituyen un grupo de patologías de origen genético producidas por un trastorno en la diferenciación y migración de las células de la cresta neural. Sus manifestaciones clínicas se observan fundamentalmente en la piel y en el sistema nervioso aunque pueden afectar a otros órganos. Existen varios tipos de neurofibromatosis, de las cuáles, las más importantes son el tipo I y el tipo II. La neurofibromatosis tipo II tiene como rasgo principal la aparición de schwanomas vestibulares bilaterales en el VIII par craneal que pueden dar en los afectados pérdida de audición, debilidad facial, cefalea o alteraciones de equilibrio. La edad de aparición de los síntomas se sitúa de media, entre los 18 y 24 años, momento en el que puede ser diagnosticada, por lo que no la trataremos en esta revisión.

La neurofibromatosis tipo I es el desorden neurogenético más frecuente, y se caracteriza por la presencia de manchas café con leche, efelidoides (que son manchas café con leche muy pequeñas), nódulos de Lisch, múltiples neurofibromas y un variado espectro de alteraciones del sistema nervioso. Para su diagnóstico se requiere la presencia de, al menos, dos de los siguientes signos clínicos: a) seis o más manchas café con leche con un tamaño mayor de 5 mm en prepúberes o de 15 mm en adultos, b) dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme, c) efelidoides axilares o inguinales, d) más de dos Nódulos de Lisch, e) la presencia de glioma óptico, f) pseudoartrosis o displasia del esfenoides, y g) la existencia de un familiar en primer grado afectado.

Las manchas café con leche se presentan con frecuencia al nacimiento, o en el primer año de vida, se localizan en el tronco y en las extremidades, y aumentan en número y tamaño con el tiempo. Las efelidoides se distribuyen por todo el cuerpo, y se consideran patognomónicas las ubicadas en la cúpula de la axila (signo de Crowe). Las personas afectadas presentan también tumores, especialmente neurofibromas y neurinomas o schwannomas, encontrándose también astrocitomas y meningiomas. En el iris aparecen hamartomas melanocíticos denominados nódulos de Lisch, que se visualizan con lámpara de hendidura. El 85% de los casos desarrollan también glioma del nervio óptico antes de los 15 años (astrocitoma grado I o II), un tumor que puede provocar pérdida de visión, alteraciones neuroendocrinas o hidrocefalia. En el sistema esquelético son criterios diagnósticos la pseudoartrosis o la displasia del esfenoides, aunque con frecuencia aparecen también cifosis y/o escoliosis y escápula alada. Un 10-25% de los adultos tienen insuficiencia gastrointestinal por la presencia de neurofibromas en la mucosa y submucosa que pueden malignizarse. La incidencia de cáncer en estos pacientes es un 15% mayor que en la población general. El tumor maligno más presente es el sarcoma neurogénico. Hay también casos descritos con feocromocitoma, liposarcomas o fibrohistiocitomas malignos. Además, los niños afectados con

xantogranuloma juvenil tienen mayor riesgo de padecer neoplasias sanguíneas.

Su herencia es autosómica dominante, con penetrancia completa y expresión variable. El gen responsable es el *NF1*, situado en el cromosoma 17q11.2. El producto de este gen, la neurofibrina, interfiere con la actividad del gen *RAS* mediante mecanismos todavía poco conocidos, produciendo en última instancia una inhibición de la proliferación celular. La pérdida de expresión de este gen da como resultado un incremento de la actividad celular y la formación de neoplasias.

En el ECEMC hay registrados tres casos con diagnóstico de neurofibromatosis tipo I. Todos los casos tenían un pariente de primer grado afectado por esta enfermedad, además de 6 o más manchas café con leche en la piel. En todos ellos el diagnóstico se hizo basándose en la presencia de dos o más de los criterios diagnósticos mayores comúnmente aceptados y la presencia de parientes afectados (Figura 1).

FIGURA 1. Manchas "café con leche" en la Neurofibromatosis tipo I.

Síndrome de Pallister-Hall

Las cuatro características principales de este síndrome son la presencia de un hamartoblastoma hipotalámico, hipopituitarismo, ano imperforado y polidactilia postaxial o mesoaxial. Cerca de un 50% de los casos presentan fisura laríngea o epiglotis bífida. Otras manifestaciones menos frecuentes son las anomalías en la lobulación pulmonar, displasia renal, microcefalia y cardiopatías congénitas. El hamartoma cerebral es el responsable de las alteraciones endocrinas (casi siempre, deficiencia de hormona de crecimiento y pubertad precoz) y de los trastornos neurológicos de las personas afectadas. El tipo de polidactilia es muy característico de este síndrome, describiéndose lo que se denomina polidactilia cruzada tipo I (OMIM 174700), que consiste en polidactilia postaxial en las manos y preaxial en los pies. Por tanto, ante un caso de polidactilia de este tipo, hay que buscar rasgos del espectro del S. de Pallister-Hall puesto que todavía no está claro si ésta puede ser una mínima expresión del síndrome. La mortalidad es elevada debido al panhipopituitarismo y las malformaciones del tracto respiratorio.

Está causado, al igual que la acreocefalopolisindactilia de Greig, por mutaciones del gen *GLI3*. Las mutaciones de este gen puede tener repercusiones fenotípicas múltiples y muy distintas entre sí por lo que actualmente está considerado como uno de los genes de mayor pleiotropismo. Se ha demostrado que existe una correlación entre genotipo y fenotipo, puesto que las mutaciones de tipo "*frameshift/nonsense*" del primer tercio del gen dan lugar al S. de Greig, mientras que las producidas en el segundo tercio corresponden al S. de Pallister-Hall. Por tanto, ambos síndromes se consideran alélicos y se heredan de forma autosómica dominante. Además, dado que el S. de Greig tiene manifestaciones clínicas que se solapan con las del S. Acrocalloso, actualmente se recomienda el estudio de este gen en los pacientes con sospecha de alguno de estos dos síndromes para poder dar un adecuado consejo genético.

En el ECEMC no hay casos diagnosticados de S. de Pallister-Hall, probablemente porque los síntomas que conducen a la realización de las pruebas de imagen cerebrales necesarias para su diagnóstico definitivo, aparecen en etapas posteriores a los tres primeros días de vida que es el período de detección del ECEMC. Hay sin embargo tres casos de su síndrome alélico, el S. de Greig, al ser más fácil de reconocer clínicamente al nacimiento.

6. Hamartoneoplasias en tejido adiposo

Síndrome de Proteus

Denominado así por Hans-Rudolf Wiedemann, refiriéndose al dios griego Proteus (dios capaz de cambiar de forma), este síndrome se caracteriza por presentar una gran variabilidad clínica producida por un sobrecrecimiento atípico de la piel, huesos y tejido conjuntivo, acompañado de afectación multisistémica. Los síntomas más frecuentes son la asimetría y gigantismo de las extremidades con engrosamiento cerebriforme de palmas de las manos y plantas de los pies, el aumento de tamaño de huesos y órganos internos y el sobrecrecimiento de tejido conectivo, grasa y vasos sanguíneos.

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

Para su diagnóstico clínico existen tres criterios generales, independientemente de las características clínicas específicas que presente la persona afectada: la distribución en mosaico de la afectación, el carácter esporádico de la enfermedad y su evolución progresiva. Para el diagnóstico de confirmación hace falta que existan además otras lesiones específicas que se clasifican en tres grupos, bastando para el diagnóstico una lesión del grupo A, dos del B o tres del C. En el grupo A se incluyen los nevus de tejido conectivo; en el B: nevus epidérmicos, sobrecrecimiento desproporcionado de extremidades, hiperostosis craneal, megaspondilodisplasia, o incremento del tamaño de bazo y timo, y presencia de tumores específicos (cistoadenomas ováricos bilaterales o adenoma monomórfico parotídeo). En el C; alteraciones de la grasa (lipomas o ausencia de panículo adiposo), malformaciones vasculares (capilares, venosas o linfáticas) y un fenotipo facial característico (dolicocefalia, ptosis, fisuras palpebrales estrechas, puente nasal ancho, narinas antevertidas y boca generalmente abierta). Al igual que en otros síndromes de sobrecrecimiento, hay un riesgo aumentado para determinados tumores poco frecuentes como el cistoadenoma ovárico, el adenoma monomórfico parotídeo, y varios tipos de tumores testiculares y del SNC.

Hay del orden de 200 casos publicados reconocidos en todo el mundo, y se cree que este síndrome puede estar producido también por mutaciones en el gen *PTEN*, aunque éste es un aspecto todavía controvertido.

En el ECEMC sólo hay un caso con diagnóstico con este síndrome, que al nacer presentaba una hipertrofia muy marcada de una de las extremidades inferiores, con múltiples lipomas y sindactilia de los dedos 2-3 en el miembro afectado (Figura 2).

FIGURA 2. Engrosamiento cerebriforme de plantas en S. de Proteus.

Lipomatosis encefalocraneocutánea (ECCL)

Puede considerarse clínicamente como una forma localizada del S. de Proteus, al existir también un crecimiento desorganizado del tejido adiposo. En el cráneo aparecen lesiones lipomatosas cutáneas, meníngeas y oftalmológicas con una distribución similar a las lesiones del S. de Sturge-Weber, asociadas a malformaciones cerebrales. El SNC está dañado y puede haber atrofia cerebral unilateral, dilatación del sistema ventricular y/o porencefalia, que pueden producir en el afectado retraso mental y epilepsia. En la piel se desarrollan lipomas, lipofibromas y nevus del tejido conectivo.

7. Hamartoneoplasias en sistema gastrointestinal

Síndrome de Peutz-Jeghers

Fue descrito inicialmente como un síndrome hereditario que asociaba poliposis intestinal y pigmentaciones mucosas. La clave para su diagnóstico la dan precisamente las pigmentaciones mucosas, máculas de entre 2 y 12 mm de diámetro, que varían de coloración entre marrón oscuro y azul dependiendo de la etnia y que se localizan preferentemente en los labios (96%) y en la mucosa oral (83%). La lengua suele estar libre de lesiones. Los párpados también suelen estar afectados (36%). En un 32% de los casos también se afectan las palmas y plantas de las extremidades. Estas máculas se caracterizan por el aumento de cantidad de melanina en las células de la capa basal y normalmente se desarrollan a partir de los 2 años de edad, aunque existen casos congénitos. No se ha observado correlación entre la localización y la intensidad de las máculas con respecto a la gravedad de la poliposis. En este síndrome es especialmente importante la presencia de pólipos hamartomatosos a lo largo del tracto digestivo, en particular en el intestino delgado (64-96%), principalmente en el yeyuno e íleon aunque también pueden localizarse en colon (60%), recto, estómago (24-29%) y duodeno. Incluso hay descritos casos con pólipos en uretra, vejiga o tracto biliar. La presencia de las células de Paneth es un hallazgo diferencial entre los pólipos hamartomatosos de Peutz-Jeghers y los pólipos adenomatosos. Además, los pacientes con el síndrome de Peutz-

Jeghers tienen un riesgo aumentado con respecto a la población general para desarrollar cáncer y, en particular, hay una mayor incidencia de tumores raros como pueden ser, en mujeres, tumores derivados del mesénquima de la gónada embriogénica con túbulos anulares de ovario, el carcinoma mamario infiltrante intraductal o el adenoma maligno de endocérvix. Otro tumor raro en la población general, pero frecuente en el síndrome, es el tumor de las células de Sertoli. En un 2-3% de los casos se observa malignidad en el tracto gastrointestinal.

La herencia es autosómica dominante y el gen responsable, el *STK1/LKB*, se localiza en el cromosoma 19p13.3. Este gen interviene en el ciclo celular G1, en la vía de apoptosis p53 dependiente, en la regulación del factor de crecimiento del endotelio vascular, y en la vía Wnt-ß catenina. Representa el primer síndrome descrito con susceptibilidad para el cáncer, resultante de la mutación germinal que inactiva la actividad de la cinasa. Las mutaciones germinales se han detectado sólo en un 50-70% de los casos familiares y en un 12-50% de los casos esporádicos. Se ha propuesto un segundo locus localizado también en el cromosoma 19p, donde está el gen *STK13*.

Síndrome de Riley-Smith

Este síndrome se caracteriza por presentar una talla y peso elevados en el momento del nacimiento, macrocefalia con tamaño ventricular normal, malformaciones vasculares del sistema nervioso central y manifestaciones cutáneas con pigmentación en pene y vulva. Posteriormente el crecimiento se desacelera hasta alcanzar medidas dentro de la normalidad. En los genitales aparecen máculas marrones formadas por una hiperplasia lentiginosa de la epidermis con aumento de la melanina basal. La inteligencia puede ser normal. Se han descrito hasta en un 74% de los casos múltiples lipomas y en un 40% hemangiomas. En el colon aparecen pólipos hamartomatosos hasta en un 45% de los casos, si bien en ciertos casos también se han observado ganglioneuromas. Se ha descrito su asociación con la acantosis nigricans.

La herencia es autosómica dominante y se produce por mutaciones germinales en el gen *PTEN* hasta en un 60% de los casos. Este gen se localiza en el cromosoma 10q23-31 y tiene actividad supresora tumoral. La proteína codificada regula importantes funciones celulares interviniendo en el ciclo celular, crecimiento, proliferación , apoptosis, migración e invasión celular y angiogénesis. Hoy en día, los estudios moleculares han revolucionado las antiguas clasificaciones basadas en la clínica y actualmente se suele utilizar para la definición de este síndrome el concepto de *síndrome hamartomatoso-tumoral PTEN*. Esta definición hace referencia a que las mutaciones en dicho gen se expresan clínicamente en un variado espectro de enfermedades relacionadas, entre las que se incluyen la enfermedad de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y, aunque de forma mas discutida, el síndrome Proteus y el Proteus-*like*. Existe un cierto grado de correlación entre el genotipo y el fenotipo, ya que las mutaciones de este gen, que dan como resultado una proteína truncada, se asocian a la aparición posterior de fibroadenomas de mama.

Síndrome de Cowden

Es una genodermatosis que presenta anomalías ectodérmicas, endodérmicas y mesodérmicas asociadas a un aspecto facial característico. Los pacientes presentan craneomegalia, facies adenoide y piel de aspecto untuoso. El signo más patognomónico son los triquilemomas faciales múltiples que aparecen como pápulas de 1 a 4 mm de diámetro, localizados preferentemente en glabela, cejas, alas nasales, pliegues labiales, boca y cara lateral del cuello. Además los pacientes presentan los llamados fibromas de Cowden, pápulas o nódulos localizados en cara o cuero cabelludo, de consistencia firme, caracterizados histológicamente por la presencia de bandas de colágeno lamelares con ocasionales células gigantes. En la mucosa oral puede haber pápulas de 1 a 3 mm de diámetro, de superficie lisa, del color de la mucosa normal o rosadas, que dan un aspecto "en empedrado" y cuya histología muestra proyecciones fibrovasculares tapizadas por epitelio con o sin hiperplasia. En el dorso de las manos, antebrazos y piernas se desarrollan lesiones queratósicas parecidas a verrugas. Más de un 90% de los casos tienen manifestaciones cutáneas antes de los 20 años, y en el 99% éstas aparecen antes de los 29 años.

Las manifestaciones extracutáneas incluyen alteraciones tiroideas (bocio, adenomas benignos, quiste del conducto tirogloso y cáncer de tiroides), mamarias (enfermedad fibroquística y fibroadenomas), gastrointestinales (múltiples pólipos hamartomatosos, adenomas y ganglioneuromas), esqueléticas (paladar alto y arqueado, cifosis, escoliosis, pectus excavatum y alteraciones digitales) y oculares (estrías angioides y miopía). El cáncer de tiroides se observa con una frecuencia un 10% mayor que en la población general (con histología predominante de carcinoma folicular), al igual que el carcinoma mamario, en especial carcinomas ductales y lobulares. El potencial maligno de los pólipos digestivos es bajo. La afectación genitourinaria es frecuente en mujeres.

Se hereda en forma autosómica dominante. Está determinado por una mutación germinal en el gen *PTEN* (situado en 10q 23.31), por lo que se le considera alélico al S. de Bananyan-Rubalcava. Ambos tienen en común la existencia de pólipos hamartomatosos intestinales, lesiones mucocutáneas y aumento del riesgo para padecer neoplasias.

Además, existe una correlación fenotipo-genotipo, dado que mutaciones en el dominio fosfatasa 5' están asociadas a deterioro multiorgánico.

Comentarios de utilidad para el clínico

Puesto que las manifestaciones clínicas de las hamartoneoplasias son muy numerosas y variadas, no hay un conjunto de síntomas que aparezcan de forma constante en todas ellas y cada una requiere diferentes vías tanto para el diagnóstico como para su evaluación. Sin embargo, sí se pueden esbozar una serie de recomendaciones generales para facilitar su diagnóstico.

La orientación diagnóstica tiene una gran importancia, porque los síndromes hamartoneoplásicos tienen mayor riesgo para desarrollar tumores malignos. Por consiguiente, llegar a establecer un diagnóstico precoz, ayuda al manejo y seguimiento del niño así como a la prevención de sus complicaciones. (Tablas 1 y 2).

La detección, en cualquier neonato (y en pacientes de edad pediátrica), de alguno de los signos clínicos que se enumeran a continuación, debe alertar sobre la posibilidad de que este paciente presente alguno de los síndromes hamartoneoplásicos y, por tanto, tenga un potencial riesgo de desarrollar tumores malignos. Los signos van seguidos del síndrome al que con más frecuencia se asocian:

- Hiperpigmentación en zonas de flexión (Acantosis Nigricans).
- Costillas bífidas o fusionadas y quistes mandibulares (S. de Gorlin).
- Hiperplasia bilateral del epitelio pigmentado de la retina (S. de Gardner).
- Encondromas en las falanges de las manos (S. de Maffucci).
- Rabdomiomas cardiacos y manchas hipocrómicas en "hoja de fresno" (Esclerosis Tuberosa).
- Hemangiomas en retina y cerebelo (S. de Von-Hippel-Lindau).
- Neuromas mucosos en región oral (NEM IIB).
- Nevus sebáceo en cuero cabelludo (S. de Schimmelpenning).
- Signo de Crowe, nódulos de Lisch y glioma óptico (Neurofibromatosis tipo I).
- Polidactilia cruzada con ano imperforado (S. de Pallister-Hall).
- Engrosamiento cerebriforme de palmas y plantas (S. de Proteus).
- Pigmentaciones melanocíticas en labios y mucosa oral (S. de Peutz-Jeghers).
- Triquilemomas faciales (S. de Cowden).

Es también importante tener claro los tipos de tumores que pueden desarrollarse en los distintos tipos de hamartoneoplasias. Estos son:

- **Acantosis Nigricans:** Adenocarcinoma gastrointestinal y carcinomas en útero, vejiga, mama y pulmón.
- **Síndrome de Gorlin:** Carcinoma de células basales y meduloblastoma.
- **Síndrome de McCune-Albright:** Carcinoma de mama y de endometrio y osteosarcomas.
- **Síndrome de Gardner:** Adenocarcinoma periampular y de colon. Tumores del sistema nervioso central. Carcinoma papilar de tiroides.
- **Esclerosis tuberosa:** Carcinomas renales.
- **Síndrome de Maffuci:** Condrosarcomas, hemangiosarcomas, linfangiosarcomas y carcinoma hepáticos y pancreáticos.
- **Síndrome de Von-Hippel-Lindau:** Carcinoma renal de células claras, cistoadenomas pancreáticos y feocromocitoma.
- **NEM IIB:** Feocromocitoma y carcinoma medular de tiroides.
- **Síndrome de Schimmelpenning:** Tumor de Wilms.
- **Neurofibromatosis tipo I:** Feocromocitoma, neurofibrosarcomas, neuroblastomas, rabdomiosarcoma, tumor de Wilms y adenocarcinoma de páncreas.
- **Síndrome de Proteus:** Cistoadenomas y cistocarcinomas ováricos bilaterales y adenomas monomórficos parotídeos.
- **Síndrome de Peutz-Jeghers:** Adenocarcinomas de estómago, colon y pulmón, carcinoma pancreático, de mama . Mieloma múltiple. Tumores ováricos.
- **Síndrome de Riley-Smith:** Neoplasias de tiroides.
- **Síndrome de Cowden:** Adenocarcinoma de mama, tiroides y endometrio.

Por otro lado, hay determinados tipos de tumores, cuya incidencia en la población general es muy baja, que también pueden servirnos de indicadores para un síndrome hamartoneoplásico como son los:

- Cistoadenoma ovárico, adenoma monomórfico parotídeo, tumor de células de Sertoli en el S. de Proteus.
- Tumores derivados del mesénquima de la gónada embriogénica con túbulos anulares de ovario o el carcinoma mamario infiltrante intraductal en el S. de Peutz-Jeghers.

Finalmente debe tenerse en cuenta que algunas *hamartoneoplasias* presentan con frecuencia alteraciones endocrinas que, al ser diagnosticadas, pueden hacernos pensar

en una de estas patologías. Esto ocurre, por ejemplo, con las siguientes manifestaciones endocrinas:

— Resistencia a la insulina o hiperandrogenismo: Acantosis Nigricans.
— Pubertad precoz, tirotoxicosis, Cushing o acromegalia: S. de McCune-Albright.
— Síntomas adrenérgicos paroxísticos (Temperatura, pulso, frecuencia respiratoria y presión sanguínea elevadas): S. de Von-Hippel Lindau o NEM IIB.
— Deficiencia de la hormona de crecimiento y pubertad precoz: S. de Pallister-Hall.
— Bocio: S. de Cowden.

Una vez que se establece el tipo de *hamartoneoplasia* que podría tener cada paciente y se confirma con otras pruebas diagnósticas (de imagen, bioquímicas, moleculares), es de especial importancia instaurar un seguimiento periódico, ya que aunque los tumores asociados raramente están presentes en el momento del nacimiento, muchos de ellos pueden aparecer en la edad pediátrica. De este modo, la detección precoz del cuadro permite establecer un seguimiento periódico programado, teniendo en cuenta tanto el riesgo que cada paciente tiene para desarrollar tumores específicos, como establecer la detección precoz y el tratamiento más adecuado de las posibles alteraciones endocrinas, o de otro tipo, características de cada tipo de diagnóstico.

Laboratorios españoles donde se estudian algunas de las mutaciones para determinadas hamartoneoplasias.

Para la gran mayoría de estas patologías, existen ya pruebas moleculares bastante fiables capaces de determinar la existencia de la enfermedad. Sin embargo, algunas de estas pruebas no pueden hacerse todavía de forma rutinaria, y en la mayoría sólo se dispone del diagnóstico clínico, por lo que el estudio molecular puede ser de mucha utilidad en las familias en las que interese determinar si existe algún pariente afectado antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad. Incluso, en algunos, para un posible diagnóstico prenatal.

- **Gen APC (S. de Gardner):**
  · Alicante: Análisis genéticos Ancor, S.L.
  · Barcelona: Institut Catalá Oncología. Hospital Clinic. Laboratorio Dr. Echevarne.
  · Granada: Hospital Virgen de las Nieves.
  · Madrid: CNIO. Hospital San Carlos.
  · Pamplona: Clínica Universitaria. Hospital Virgen del Camino.
  · Salamanca: Universidad de Salamanca.
  · Santander: Hospital Valdecilla.
  · Santiago: Fundación INGO.
  · Sevilla: Hospital Virgen del Rocío. NBT Diagen.
  · Valencia: Hospital la Fe.
  · Zaragoza: Centro de análisis genéticos.
- **Gen PTEN (S. de Cowden/ Banayan-Riley-Ruvalcaba):**
  · Madrid: CNIO.
  · Santiago: Fundación INGO.
- **Gen RET (NEM tipo IIB):**
  · Barcelona: Hospital Clinic.
  · Málaga: Hospital Carlos Haya.
  · Santiago: Fundación INGO.
  · Sevilla: Hospital Virgen de la Macarena. Hospital Virgen del Rocío. NBT Diagen.
  · Vizcaya: Hospital de Cruces. Baracaldo.
  · Valencia: Hospital la Fe.
- **Gen NF1 (Neurofibromatosis tipo I):**
  · Barcelona: Hospital Sant Joan de Deu. Laboratorio Dr. Echevarne. IRO-Hospitalet de Llobregat.
  · Madrid: Hospital Ramón y Cajal.
  · Zaragoza: Centro de análisis genéticos.
- **Gen TSC1 y TSC2 (Esclerosis tuberosa):**
  · Guipuzcoa: Policlinica Gipuzkoa. San Sebastián.
  · Santander: Hospital Valdecilla.
- **Gen VHL (Von Hippel-Lindau):**
  · Barcelona: Hospital Clinic.
  · Granada: Hospital Virgen de las Nieves.
  · Madrid: CNIO.
  · Pamplona: Clínica Universitaria.
  · Santiago: Fundación INGO.
  · Salamanca: Universidad de Salamanca.
  · Sevilla: Hospital Virgen del Rocío.
  · Valencia: Hospital la Fe.
  · Zaragoza: Centro de análisis genéticos.

Fuente: Agencia Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Para más información sobre centros donde se realizan diagnósticos moleculares:

http://www.orpha.net
http://www.eddnal.com
http://www.genetests.org

Asociaciones de afectados en España

Neurofibromatosis: http://www.aeenf.com

Esclerosis tuberosa: http://www.esclerosistuberosa.com
http://www.vnet.es/estu/estu.htm
Síndrome de Von Hippel-Lindau:
http://personal.telefonica.terra.es/web/vhl/vhl
Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER):
http://www.enfermedades-raras.org
Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC): http://www.adac-es.net

Referencias

Acantosis nigricans

Drobac S, Brickman W, Smith T, Binns HJ. (2004). Evaluation of a type 2 diabetes screening protocol in an urban pediatric clinic. Pediatrics. 2004 Jul;114(1):141-8.

Scheinfeld NS. (2004). Obesity and dermatology. Clin Dermatol. Jul-Aug;22(4):303-9.

Singh R, Shaw J, Zimmet P. (2004). Epidemiology of childhood type 2 diabetes in the developing world. Pediatr Diabetes. Sep;5(3):154-68.

Síndrome de Gorlin

Bitar GJ, Herman CK, Dahman MI, Hoard MA. (2002). Basal cell nevus syndrome: guidelines for early detection. Am Fam Physician. Jun 15;65(12):2501-4.

Farndon PA, Del Mastro RG, Evans DG, Kilpatrick MW. (1992). Location of gene for Gorlin syndrome. Lancet. Mar 7;339(8793):581-2.

Johnson RL, Rothman AL, Xie J, Goodrich LV, Bare JW, Bonifas JM, Quinn AG, Myers RM, Cox DR, Epstein EH Jr, Scott MP. (1996). Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. Science. Jun 14;272 (5268):1668-71.

Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, Bale AE, Bale SJ. (1997). Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Am J Med Genet. Mar 31;69(3):299-308.

Veenstra-Knol HE, Scheewe JH, van der Vlist GJ, van Doorn ME, Ausems MG. (2005). Early recognition of basal cell naevus syndrome. Eur J Pediatr. Mar;164(3):123-5.

Síndrome de McCune-Albright

Happle R. (1986). The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. Clin Genet. Apr;29(4):321-4.

Leet AI, Chebli C, Kushner H, Chen CC, Kelly MH, Brillante BA, Robey PG, Bianco P, Wientroub S, Collins MT. (2004). Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. J Bone Miner Res. Apr;19(4):571-7.

Lumbroso S. (2002). McCune-Albright syndrome: molecular genetics. J Pediatr Endocrinol Metab. 15 Suppl 3:875-82.

Saenger P, Rincon M. (2003). Precocious puberty: McCune-Albright syndrome and beyond. J Pediatr. Jul;143(1):9-10.

Schwindinger WF, Francomano CA, Levine MA. (1992). Identification of a mutation in the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in McCune-Albright syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. Jun 1;89(11):5152-6.

Síndrome de Gardner

Davies DR, Armstrong JG, Thakker N, Horner K, Guy SP, Clancy T, Sloan P, Blair V, Dodd C, Warnes TW, et al. (1995). Severe Gardner syndrome in families with mutations restricted to a specific region of the APC gene. Am J Hum Genet. Nov;57(5):1151-8.

Kovac M, Tomka M, Ciernikova S, Stevurkova V, Valachova A, Zajac V. (2006). Multiple gynecologic tumors as rare associated phenotypes of FAP/Gardner syndrome in a family with the novel germline mutation in the APC gene. Clin Genet. Feb;69(2):183-6.

Nakamura Y, Lathrop M, Leppert M, Dobbs M, Wasmuth J, Wolff E, Carlson M, Fujimoto E, Krapcho K, Sears T, et al. (1998). Localization of the genetic defect in familial adenomatous polyposis within a small region of chromosome 5. Am J Hum Genet. Nov;43(5):638-44.

Scott RJ. Familial adenomatous polyposis (FAP) and other polyposis syndromes (2003). Hereditary Cancer Clin Prac. 1: 19-30.

Poliposis adenomatosa familiar

Bisgaard ML, Bulow S. (2006). Familial adenomatous polyposis (FAP): Genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. Am J Med Genet A. Feb 1;140(3):200-4.

Bronner MP. (2003). Gastrointestinal polyposis syndromes. Am J Med Genet A. Nov 1;122(4):335-41.

Galiatsatos P, Foulkes WD. (2006). Familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol. Feb;101(2):385-98.

Scott RJ, Taeschner W, Heinimann K, Muller H, Dobbie Z, Morgenthaler S, Hoffmann F, Peterli B, Meyer UA. (1997). Association of extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis with acetylation phenotype in a large FAP kindred. Eur J Hum Genet. Jan-Feb;5(1):43-9.

Esclerosis tuberosa

Bosi G, Lintermans JP, Pellegrino PA, Svaluto-Moreolo G, Vliers A. (1996). The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. Acta Pediat. 85: 928-931.

Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J. (1996). A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. J Med Genet. 33: 480-484.

Harding CO, Pagon RA. (1990). Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. Am J Med Genet. 37: 443-446.

Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. (2006). The Diverse Clinical Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex: A Review. Semin Pediatr Neurol. Mar;13(1):27-36.

Winterkorn EB, Daouk GH, Anupindi S, Thiele EA. (2006). Tuberous sclerosis complex and renal angiomyolipoma: case report and review of the literature. Pediatr Nephrol. Aug;21(8):1189-93.

Síndrome de Maffuci

Hopyan S, Gokgoz N, Poon R, Gensure RC, Yu C, Cole WG, Bell RS, Juppner H, Andrulis IL, Wunder JS, Alman BA. (2002). A mutant PTH/PTHrP type I receptor in enchondromatosis. Nat Genet. Mar;30(3):306-10.

Rozeman LB, Sangiorgi L, Briaire-de Bruijn IH, Mainil-Varlet P, Bertoni F, Cleton-Jansen AM, Hogendoorn PC, Bovee JV. (2004). Enchondromatosis (Ollier disease, Maffucci syndrome) is not caused by the PTHR1 mutation p.R150C. Hum Mutat. Dec;24(6):466-73.

Síndrome de Von-Hippel Lindau

Jentarra G, Snyder SL, Narayanan V. (2006). Genetic Aspects of Neurocutaneous Disorders. Semin Pediatr Neurol. Mar;13(1):43-47.

Sakurai A, Uchino S, Takami H. (2005). Current status of clinical care for familial endocrine tumor syndromes in Japan. Endocr J. Dec;52(6):757-62.

Woodward ER, Maher ER. (2006). Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. Endocr Relat Cancer. Jun;13(2):415-25.

Síndrome de Klippel-Trenaunay

Barker KT, Foulkes WD, Schwartz CE, Labadie C, Monsell F, Houlston RS, Harper J. (2006). Is the E133K allele of VG5Q associated with Klippel-Trenaunay and other overgrowth syndromes? J Med Genet. Jul;43(7):613-4.

Lee A, Driscoll D, Gloviczki P, Clay R, Shaughnessy W, Stans A. (2005). Evaluation and management of pain in patients with Klippel-Trenaunay syndrome: a review. Pediatrics. Mar;115(3):744-9.

Síndrome de Parkes-Weber

Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Dompmartin A, Watanabe S, Vanwijck R, Vikkula M. (2003). Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. Am J Hum Genet. Dec;73(6):1240-9.

Síndrome de Sturge-Weber

Vissers W, Van Steensel M, Steijlen P, Renier W, Van De Kerkhof P, Van Der Vleuten C. (2003). Klippel-Trenaunay syndrome and Sturge-Weber syndrome: variations on a theme? Eur J Dermatol. 2003 May-Jun;13(3):238-41.

NEM IIB

Duquia RP, de Almeida HL Jr, Traesel M, Jannke HA. (2006). Cutaneous metastasis of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia IIB. J Am Acad Dermatol. Aug;55(2):341-4.

Fryns JP, Chrzanowska K. (1988). Mucosal neuromata syndrome (MEN type IIb (III)). J Med Genet. 25: 703-706, 1988.

Gardner E, Papi L, Easton DF, Cummings T, Jackson CE, Kaplan M, Love DR, Mole SE, Moore JK, Mulligan LM, Norum RA, Ponder MA, Reichlin S, Stall G, Telenius H, Telenius-Berg M, Tunnacliffe A, Ponder BAJ. (1993). Genetic linkage studies map the multiple endocrine neoplasia type 2 loci to a small interval on chromosome 10q11.2. Hum Molec Genet. 2: 241-246.

Morrison PJ, Nevin NC. (1996). Multiple endocrine neoplasia type 2B (mucosal neuroma syndrome, Wagenmann-Froboese syndrome). J Med Genet. 33: 779-782.

Síndrome de Schimmelpenning

Happle R. (2004). Gustav Schimmelpenning and the syndrome bearing his name. Dermatology. 209(2):84-7.

Murakami A, Skovby F, Andreasen JO, Cohen MM Jr, Jensen BL, Kreiborg S. (1999). Oral manifestations of Schimmelpenning syndrome: case report and review of literature. Ann Acad Med Singapore. Sep;28(5):744-8.

Neurofibromatosis tipo I

Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar D, Bishop DT, Carey J, Baty B, Kivlin J, Willard H, Waye JS, Greig G, Leinwand L, Nakamura Y, O'Connell P, Leppert M, Lalouel JM, White R, Skolnick M. (1987). Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. Science 236: 1100-1102.

Bertola DR, Pereira AC, Passetti F, de Oliveira PSL, Messiaen L, Gelb,BD, Kim CA, Krieger JE. (2005). Neurofibromatosis-Noonan syndrome: molecular evidence of the concurrence of both disorders in a patient. Am J Med Genet. 136A: 242-245.

Cohen MM Jr. (1988). Further diagnostic thoughts about the Elephant Man Am J Med Genet. 29: 777-782.

Colman SD, Williams CA, Wallace MR. (1995). Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (NF1) show somatic deletions of the NF1 gene. Nature Genet. 11: 90-92.

Friedman JM, Birch PH. (1997). Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. Am J Med Genet. 70: 138-143.

Síndrome de Pallister-Hall

Biesecker LG, Graham JM Jr. (1996). Pallister-Hall syndrome. J Med Genet. Jul;33(7):585-9.

Biesecker LG, Abbott M, Allen J, Clericuzio C, Feuillan P, Graham JM Jr, Hall J, Kang S, Olney AH, Lefton D, Neri G, Peters K, Verloes A. (1996). Report from the workshop on Pallister-Hall syndrome and related phenotypes. Am J Med Genet. Oct 2;65(1):76-81.

Johnston JJ, Olivos-Glander I, Killoran C, Elson E, Turner JT, Peters KF, Abbott MH, Aughton DJ, Aylsworth AS, Bamshad MJ, Booth C, Curry CJ, David A, Dinulos MB, Flannery DB, Fox MA, Graham JM, Grange DK, Guttmacher AE, Hannibal MC, Henn W, Hennekam RC, Holmes LB, Hoyme HE, Leppig KA, Lin AE, Macleod P, Manchester DK, Marcelis C, Mazzanti L, McCann E, McDonald MT, Mendelsohn NJ, Moeschler JB, Moghaddam B, Neri G, Newbury-Ecob R, Pagon RA, Phillips JA, Sadler LS, Stoler JM, Tilstra D, Walsh Vockley CM, Zackai EH, Zadeh TM, Brueton L, Black GC, Biesecker LG. (2005). Molecular and clinical analyses of Greig cephalopolysyndactyly and Pallister-Hall syndromes: robust phenotype prediction from the type and position of GLI3 mutations. Am J Hum Genet. Apr;76(4):609-22.

Síndrome de Proteus

Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, Graham JM Jr, Viljoen DL, Cohen MM Jr. (1999). Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. Am J Med Genet. Jun 11;84(5):389-95.

Eng C, Thiele H, Zhou XP, Gorlin RJ, Hennekam RC, Winter RM. (2001). PTEN mutations and proteus syndrome. Lancet. Dec 15;358(9298):2079-80.

Thiffault I, Schwartz CE, Der Kaloustian V, Foulkes WD. (2004). Mutation analysis of the tumor suppressor PTEN and the glypican 3 (GPC3) gene in patients diagnosed with Proteus syndrome. Am J Med Genet A. Oct 1;130(2):123-7.

Turner JT, Cohen MM Jr, Biesecker LG. (2004). Reassessment of the Proteus syndrome literature: application of diagnostic criteria to published cases. Am J Med Genet A. Oct 1;130(2):111-22.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Bauer AJ, Stratakis CA. (2005). The lentiginoses: cutaneous markers of systemic disease and a window to new aspects of tumourigenesis. J Med Genet. Nov;42(11):801-10.

Burt R, Neklason DW. (2005). Genetic testing for inherited colon cancer. Gastroenterology. May;128(6):1696-716.

Doxey BW, Kuwada SK, Burt RW. (2005). Inherited polyposis syndromes: molecular mechanisms, clinicopathology, and genetic testing. Clin Gastroenterol Hepatol. Jul;3(7):633-41.

Launonen V. (2005). Mutations in the human LKB1/STK11 gene. Hum Mutat. Oct;26(4):291-7.

Síndrome de Riley-Smith

Arch EM, Goodman BK, Van Wesep RA, Liaw D, Clarke K, Parsons R, McKusick VA, Geraghty MT. (1997). Deletion of PTEN in a patient with Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggests allelism with Cowden disease. Am J Med Genet. 71: 489-493.

Celebi JT, Tsou HC, Chen FF, Zhang H, Ping XL, Lebwohl MG, Kezis J, Peacocke M. (1999). Phenotypic findings of Cowden syndro-

me and Bannayan-Zonana syndrome in a family associated with a single germline mutation in PTEN. J Med Genet. 36: 360-364.

Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Condon LM, Burke BA. (1992). Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. Am J Med Genet. 44: 307-314.

Síndrome de Cowden

Eng C. (2000). Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. J Med Genet. Nov;37(11):828-30.

Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, Coulon V, Goldstein AM, van Reen MM, Easton DF, Eeles RA, Hodgsen S, Mulvihill JJ, Murday VA, Tucker MA, Mariman EC, Starink TM, Ponder BA, Ropers HH, Kremer H, Longy M, Eng C. (1996). Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. Nat Genet. May;13(1):114-6.

Pilarski R, Eng C. (2004). Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. J Med Genet. May;41(5):323-6

Tsuchiya KD, Wiesner G, Cassidy SB, Limwongse C, Boyle JT, Schwartz S. (1998) Deletion 10q23.2-q23.33 in a patient with gastrointestinal juvenile polyposis and other features of a Cowden-like syndrome. Genes Chromosomes Cancer. Feb;21(2):113-8.

MONOSOMÍA PARCIAL 10p EN UN CASO CON FENOTIPO SIMILAR AL SÍNDROME DE RITSCHER-SCHINZEL

E. Mansilla[1], L. Rodríguez[1], M.L. Martínez-Fernández[1], J. Rodríguez de Cía[1], C. García Vicent[2] y M.L. Martínez-Frías[1,3].

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

[2] *Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario. Valencia.*

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

Summary

Title: Partial monosomy 10p in a case with a phenotype resembling Ritscher-Schinzel syndrome.

Monosomy 10p is a rare chromosomal anomaly having quite variable clinical expression, showing in some patients the DiGeorge anomaly.

Here we report a malformed newborn, whose high resolution G-band karyotype showed an abnormal short arm of chromosome 10 (10p). Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis with the subtelomeric regions probes for 10p/10q showed both signals at normal position, what helped to interpreted the anomaly as an interstitial 10p deletion. Paternal chromosomes were normal. Thus the karyotype was 46,XY,del(10p)(p11.23;p15.1).ish tel(10p)x2 "de novo".

The clinical features of this patient are a mixture of some anomalies clearly related to the 10p deletion, together with other that are typical of the Ritscher-Schinzel syndrome (SR-S). We evaluate the possibility of a new chromosomal location of the SR-S.

Introducción

La monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 10 (10p) es una anomalía cromosómica poco frecuente, de la que sólo existen unos 50 casos descritos en la literatura [Elliot y cols., 1970; Berger y cols., 1977; Elstner y cols., 1984; Obregon y cols., 1992; Shapira y cols., 1994; Schuffenhauer y cols., 1995; Lipson y cols., 1996; Kato y cols., 1996; Schuffenhauer y cols., 1998; Skrypnyk y cols., 2002; Verri y cols., 2004].

Las manifestaciones clínicas asociadas a dicha cromosomopatía dependen fundamentalmente del tamaño y/o la localización concreta de la deleción, y de si hay o no algún otro cromosoma involucrado. Aunque no existe un patrón fenotípico específico, la monosomía 10p se asocia con algunas manifestaciones clínicas que se observan más frecuentemente en pacientes con esta alteración cromosómica. Además, se han delimitado las regiones candidatas para establecer una posible relación entre genes localizados en 10p y ciertos fenotipos. Así, las deleciones más proximales parecen relacionarse con defectos cardiacos y deficiencia de células T [Litchner y cols., 2000] y deleciones más distales con hipoparatiroidismo, anomalías renales y sordera [Van Esch y cols., 2000]. De hecho, algunos de los pacientes con deleción 10p tienen manifestaciones similares a las incluidas en el DiGeorge (DGS, MIM 188400) como son la hipoplasia del timo, que genera una deficiencia de las células T, hipoparatiroidismo, que da lugar a hipocalcemia, y defectos cardíacos, pudiendo también presentar otras múltiples anomalías congénitas [Ryan y cols., 1997; Bassett y cols., 2005]. Esto ha dado lugar a la definición de una segunda región crítica en el brazo corto del cromosoma 10 para la anomalía de DiGeorge, que se denomina DGS2 (MIM 601362) [Daw y cols.,1996; Dasouki y cols., 1997; Gottlieb y cols., 1998; Schuffenhauer y cols., 1998; Van Esch y cols., 1999; Litchner y cols., 2000].

En este trabajo se describe un recién nacido cuyo estudio cromosómico de alta resolución reveló una deleción intersticial en el brazo corto de un cromosoma del par 10, con manifestaciones clínicas comunes a otros pacientes con monosomía 10p, pero que además presentaba otras anomalías no previamente descritas en estos pacientes.

Caso clínico

Se trata de un recién nacido varón, que es el segundo hijo de padres sanos, no consanguíneos y de etnia oriental, cuyas edades al nacimiento del hijo eran de 31 años la madre y 32 años el padre. Entre los antecedentes del embarazo destaca la presencia de polihidrammnios de etiología desconocida, y un episodio febril por infección respiratoria de vías altas en el 8º mes de embarazo, que requirió tratamien-

to con antipiréticos. El parto se inició de forma espontánea en la semana 41, aunque tuvo que ser resuelto por cesárea debido a una presentación podálica. Nació con un peso de 2.950g (p3-p25), una talla de 49,5cm (p50) y un PC de 36cm (p90).

En la exploración clínica al nacimiento y a pesar de las dificultades al ser un niño de etnia oriental, se apreciaron rasgos faciales dismórficos como hipertelorismo con raíz nasal hundida, fisuras palpebrales hacia abajo, blefarofimosis, pabellones auriculares de implantación baja, micrognatia, paladar ojival (Figura 1 A y B), y a nivel del sacro se describe una fosita con fondo y repliegue de la piel. En las manos se observan unos dedos largos, especialmente los 5º, con clinodactilia de los 4º dedos (Figura 1 C). En los pies se observan alteraciones de las uñas, con el 4º dedo del pie derecho y el 3º y 4º dedo del pie izquierdo más cortos (Figura 1 D). Presentaba también micropene, hipospadias balano-prepucial y escroto bífido con testes en bolsas (Figura 1 E).

Se realizaron pruebas complementarias que incluyeron una resonancia magnética nuclear cerebral que puso de manifiesto una dilatación de los ventrículos laterales y de la cisterna magna, una radiografía de tórax en la que se detectó la existencia de 11 pares de costillas, y un ecocardiograma que reveló una comunicación interauricular (CIA) tipo ostium secundum con hipertensión pulmonar. Las pruebas analíticas mostraron hipocalcemia, que no se detectó en analíticas posteriores, siendo los estudios de la hormona paratiroidea e inmunológicos normales.

A los 14 meses presentaba un peso de 9.950g (p25-50), una talla de 78cm (p75-90) y un PC de 43,5 cm (p25-50). La exploración física a esta edad mostró una facies inexpresiva con una sonrisa social escasa, estrabismo divergente, sordera e hipertonía de predominio axial que también afectaba a miembros superiores. Presentaba un retraso psicomotor muy importante para su edad, teniendo una sedestación inestable y no manteniéndose de pie. Hasta ese momento no se refieren infecciones de repetición que sugieran un trastorno inmunitario.

Estudio citogenético

Al nacimiento, se realizó el estudio cromosómico con bandas G de alta resolución (550-850 bandas), analizándose 20 metafases procedentes del cultivo de linfocitos de sangre periférica. El resultado mostró la presencia de un cro-

FIGURA 1. Foto clínica del paciente recién nacido:
A) aspecto del paciente, B) cara, C) mano derecha, D) pies, E) genitales.

mosoma 10 anómalo, en el que se observó una pérdida de material a nivel del brazo corto de un cromosoma del par 10 (10p).

La aplicación de técnicas de Hibridación in situ Fluorescente (FISH) con las sondas específicas de las regiones subteloméricas del cromosoma 10 (10p/10q), mostró que ambas señales estaban localizadas en posición correcta (Figura 2). Esto permitió descartar que la deleción fuera terminal.

Mediante una comparación detallada del patrón de bandas de ambos cromosomas 10 se pudo determinar que se trataba de una deleción intersticial de las bandas p15.1-p11.23 (Figura 3). Resultando el cariotipo: 46,XY, del(10)(p11.23;p15.1). ish tel(10p)x2. Dicha alteración se había producido "de novo", dado que el cariotipo de los padres fue normal.

Discusión

La monosomía 10p se considera en la actualidad un síndrome de genes contiguos, por lo que dependiendo del tamaño y la localización de la región delecionada, la clínica será diferente. Así, se ha observado que las deleciones proximales a 10p13-14 se asocian más frecuentemente a defectos cardiacos, fundamentalmente defectos del septo auricular, y deficiencia de células T [Litchner y cols., 2000; Yatsenko y cols., 2004], mientras que deleciones dístales a dicha región se relacionan con hipoparatiroidismo, sordera y defectos renales, aunque también pueden presentar cardiopatías, predominando las alteraciones de tabique, pero frecuentemente acompañadas de otros defectos cardíacos [Van Esch y cols., 2000]. No obstante, la Tabla 1 muestra la variabilidad clínica que se observa en los casos con monosomía 10p, poniendo de manifiesto que no existe una distinción fenotípica clara entre las deleciones proximales y las distales. Otras manifestaciones clínicas también observadas en la monosomía 10p, son microcefalia, retraso mental generalmente grave, anomalías de manos y pies y criptorquidia [Litchner y cols., 2000; Litchner y cols., 2002]. El hecho de que algunas de estas manifestaciones formen parte del espectro de la anomalía de DiGeorge ha dado lugar a que se considere que en 10p se localiza un segundo locus para la anomalía, llamado DGS2 [Daw y cols., 1996; Dasouki y cols., 1997; Gottlieb y cols., 1998; Schuffenhauer y cols., 1998; Van Esch y cols., 1999; Litchner y cols., 2000].

El caso que describimos presenta una deleción intersticial entre las bandas p11.23-p15.1 del brazo corto de un cromosoma del par 10, que abarca tanto la región proximal como la distal. De este modo comparte con las deleciones proximales el defecto cardiaco (una CIA), pero no tiene deficiencia de células T ni ha desarrollado infecciones de repetición y con las deleciones distales la sordera, pero no tiene ni hipoparatiroidismo, ni anomalías renales, aunque se detectó hipocalcemia al 4º día de vida que no se detectó en analíticas posteriores. Además, este paciente presenta otros defectos, algunos de los cuales, como las dismorfias craneofaciales y las anomalías de manos y pies, están también presentes en otros pacientes con monosomía 10p. Sin embargo, la presencia de megacisterna magna, ausencia de costillas e hipospadias, no han sido descritos previamente en esta monosomía; aunque otras anomalías del sistema nervioso central (SNC), como la hipoplasia de los bulbos olfatorios [Elliot y cols., 1970; Berger y cols., 1977; Elstner y cols., 1984], la dilatación de los ventrículos laterales con pérdida de sustancia blanca

FIGURA 2. FISH con las sondas especificas de los telómeros del cromosoma 10 (10p/10q)

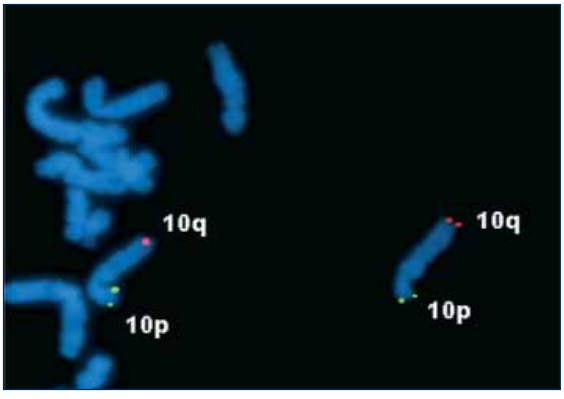


FIGURA 3. Composición con el idiograma del cromosoma 10 y el cromosoma 10 delecionado (derecha)

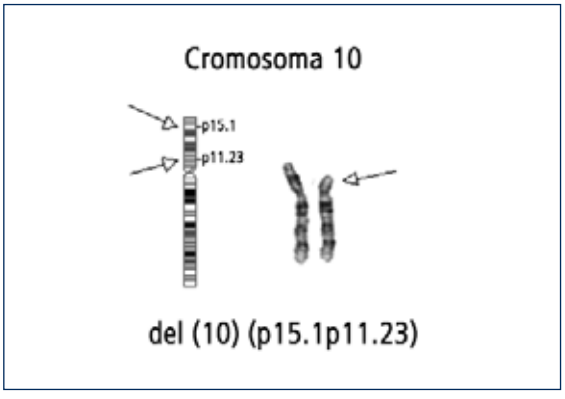


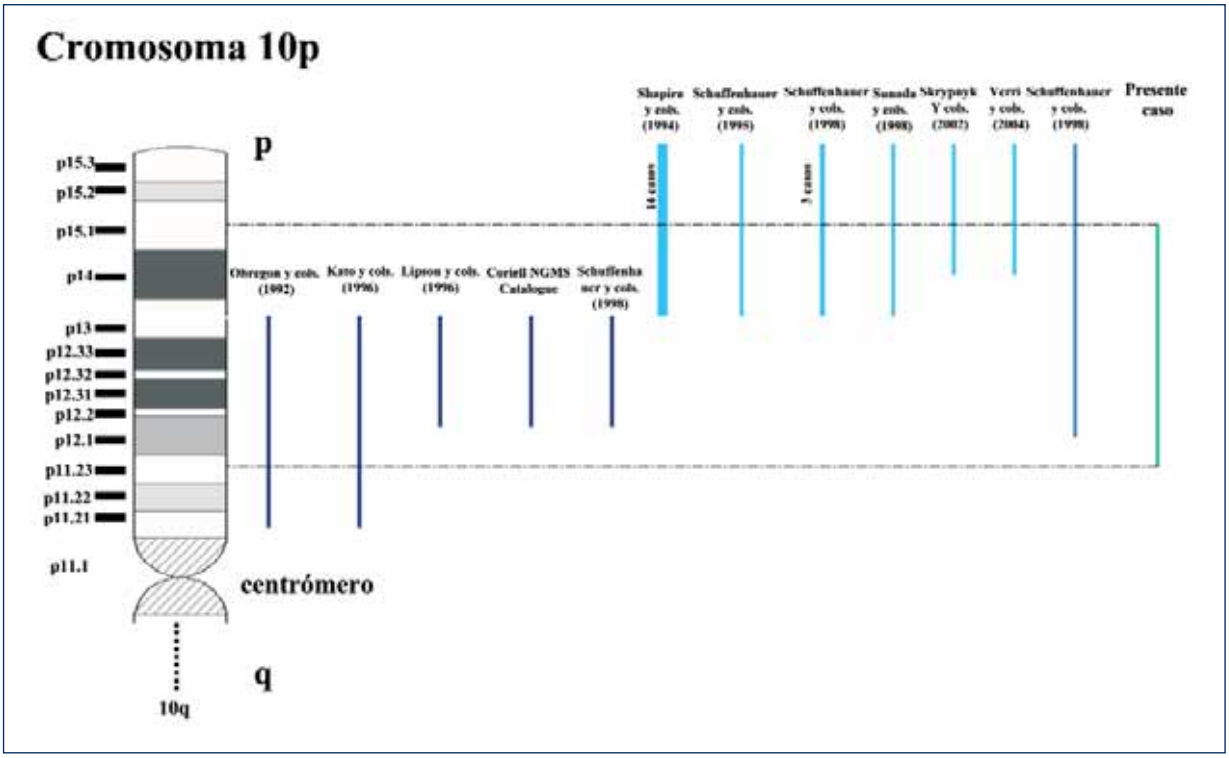
TABLA 1

MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA MONOSOMÍA 10p

	Deleciones proximales a 10p13					*Deleciones distales a 10p13*						*Deleciones proximales/ distales a 10p13*		*Total (%)*	
	Obregon (1992) del10p11.2 -p13	*Coriell NGMS Catalogue del10p12 -p13*	*Lipson (1996) del10p12 -p13*	*Kato (1996) del 10p11 -p13*	*Schuffenhauer (1998) del10p12 -p13*	*Shapira (1994) del10p13 -pter*	*Schuffenhauer (1995) del10p13-pter (14 casos)*	*Schuffenhauer (1998) del10p13 -pter*	*Sunada (1998) del10p13-pter (3casos)*	*Skrypnyk (2002) del10p14 -pter*	*Verri (2004) del10p14 -pter*	*Schuffenhauer (1998) del10p12 -pter*	*presente caso del10p11.2 -p15.1*		
Dismorfias craneofaciales															
Hipertelorismo	-	-	-		-		+	2/3				-	+	4/10	40%
Fisuras palpebrales hacia abajo	+		-		-	12/14	-	2/3	+			+	+	18/24	75%
Ptosis	+		-		-	?	+	3/3				+		6/8	75%
Narinas antevertidas	-		-		-	9/14	+	3/3				+		14/22	63%
Puente nasal ancho	-		+		-	11/14	+	3/3				+	+	18/23	78%
Micro/Retrognatia	+		+		-	12/14	+	3/3	+	+		+	+	22/25	88%
Paladar ojival			+		+		+	1/2		-			+	5/7	71%
Fisura del paladar	-		+		-	1/14	-	0/3		-		-		2/23	9%
Orejas de implantacion baja	+		+		+	13/14	+	3/3	+	+	+	+	+	25/26	96%
Cuello corto			-		+	11/14	+					+		14/18	77%
Anomalías craneo*	DC	MC	-		BC	MC(5)		MC(2),AS(1)				-	MAC		
Retraso crecimiento posnatal	+			-	-		+	3/3		+		+	-	7/10	70%
Anomalías cardiacas	+		+	+	-	8/14	+	0/3	+	+	-	+	+	16/27	59%
Anomalías renales	+		-		-	6/14	+	3/3	+	+	-	-	-	13/26	50%
Sordera			-		-	2/14	+	1/3	+		+	-	+	7/24	29%
Retraso psicomotor		+	+	+	+	12-dic	+	3/3	+	+	+	+	+	21/21	100%
Hipoplasia timo/ deficiencia células T	+		+		-	?		1/3		-	-	-	-	3/10	30%
Hipoparatiroidismo/ hipocalcemia	+		-		-	?	-	3/3	-	+	+	+	+	8/12	66%
Otras	Hernia. Criptorquidia. Atresia de Coanas		Contracturas dedos				Pies equinovaros	Criptorquidia 3/3	Dilatación ventriculos laterales con pérdida de sustancia blanca.	Criptorquidia Anomalías manos y pies Hipertonia muscular	Hernia Calcificación ganglios basales Cataratas	Hernia. Criptorquidia	Anomalías manos y pies Hipertonia muscular Megacisterna magna		

*DC: dolicocefalia; MC: microcefalia; BC: braquicefalia; AS. Asimetrias; MAC: macrocefalia

FIGURA 4. Idiograma del brazo corto del cromosoma 10 y esquema de barras con la extensión de la deleción de los casos publicados, separados en deleciones proximales, distales y ambas



[Sunada y cols., 1998] y las calcificaciones a nivel de los ganglios basales [Verri y cols., 2004] sí se han descrito en pacientes con la monosomía 10p.

En la Figura 4 se ha representado la extensión de la deleción de nuestro paciente junto con las deleciones 10p previamente publicadas. Como se puede apreciar, ninguno de los casos descritos tenían una deleción tan amplia como la del caso que aquí se describe, lo que podría explicar las diferencias clínicas existentes [Obregon y cols., 1992; Shapira y cols., 1994; Schuffenhauer y cols., 1995; Lipson y cols., 1996; Schuffenhauer y cols., 1998; Skrypnyk y cols., 2002; Verri y cols., 2004]. No obstante, hay que destacar que los puntos de rotura de los casos publicados, fueron establecidos por microscopia óptica y sin especificar el nivel de resolución de los cromosomas (nº de bandas) en la mayoría de ellos.

Mediante estudios moleculares se han definido los siguientes genes candidatos para algunas de las manifestaciones fenotípicas observadas en las deleciones 10p:

1. El gen BRUNOL3, que se ha localizado en 10p13, se expresa en el timo y su haploinsuficiencia parece estar relacionada con la hipoplasia del timo que presentan estos pacientes [Lichtner 2002].
2. El gen Nebulete (NEBL) (MIM 605491), cuya localización es en 10p14-13, se expresa en el corazón, y se encontró delecionado en dos pacientes que presentaban monosomía 10p y anomalías cardiacas [Villanueva y cols., 2002].
3. El gen GATA3 (MIM 131320), cuyo locus está en 10p15, pertenece a la familia de factores de transcripción "Zinc fingers" involucrados en el desarrollo embrionario de vertebrados. Mediante el estudio de dos pacientes con hipoparatiroidismo, sordera y anomalías renales se ha definido la región crítica que contiene el gen GATA3, a nivel de 10p15 [Van Esch y cols., 2000]. La búsqueda de mutaciones del gen en otros 3 pacientes con esas manifestaciones asociadas puso de manifiesto una mutación "nonsense" en uno de ellos y dos deleciones intragénicas en los otros dos, las cuales se traducían en una pérdida de función del mismo [Muroya y cols., 2001]. Estos datos sugieren que la haploinsuficiencia del GATA3 es responsable del hipoparatiroidismo, sordera, y

anomalías renales presentes en pacientes con monosomía de esta región en 10p.

4. El gen PTF1A (MIM 607194), localizado en 10p12.3, parece jugar un papel importante en el desarrollo embriológico del páncreas y del cerebelo [Sellick y cols., 2004].

En el caso que describimos, la deleción afecta a una amplia zona que incluye ambas regiones críticas del 10p, lo que explica que presente manifestaciones clínicas de las dos zonas cromosomómicas. Sin embargo, la megacisterna magna, la ausencia de costillas y la presencia de micropene con hipospadias, no se han descrito previamente en niños con monosomía parcial 10p de cualquier extensión. Revisando la literatura observamos que estas anomalías se han descrito en el Síndrome de Ritscher-Schinzel (SR-S) (MIM 220210) que es una entidad rara (30 casos descritos), de herencia autosómica recesiva, que también se conoce como síndrome 3C o Cranio-Cerebelo-Cardiaco [Ritscher y cols., 1987]. Leonardi y cols. en el año 2001 haciendo un estudio de 4 casos nuevos y una revisión de los casos previamente publicados establecieron los criterios diagnósticos mínimos, proponiendo que para llegar al diagnóstico del SR-S en un paciente, éste debe presentar: cardiopatía congénita (excluyendo la persistencia del ductus) y anomalías del SNC (malformación Dandy-Walker, hipoplasia del vermis cerebeloso o megacisterna magna) junto con rasgos dismórficos que incluyeran fisura del paladar o coloboma ocular, o bien cuando tuviera cuatro de los siguientes: occipucio prominente, frente prominente, hipertelorismo, micrognatia, fisuras palpebrales hacia abajo y puente nasal deprimido. Además y como se observa en la Tabla 2, el SR-S puede presentar otras manifestaciones clínicas asociadas, tales como la ausencia de costillas y el hipospadias [Brown y Marsh 1990; Marles y cols., 1995; Leonardi y cols., 2001].

El paciente que describimos tiene CIA, megacisterna magna, hipertelorismo con raíz nasal hundida, fisuras palpebrales hacia abajo, pabellones auriculares de implantación baja, micrognatia, anomalías de costillas y pene pequeño con hipospadias, junto con braquidactilia y anomalías de uñas, por lo que cumple los criterios diagnósticos mínimos del SR-S [Brown y Marsh 1990; Marles y cols., 1995; Leonardi y cols., 2001].

Hasta el momento no se ha localizado el locus responsable del SR-S, aunque Cheryl DeScipio y cols. (2005) han propuesto la existencia de varios genes en el brazo corto del

TABLA 2

COMPARACIÓN CLÍNICA DE LA MONOSOMÍA 10p Y EL SÍNDROME DE RITSCHER-SCHINZEL

	MONOSOMÍA 10p TABLA 1	*SÍNDROME DE RITSCHER-SCHINZEL (LEONARDI Y COLS. 2001)*	*PRESENTE CASO*
Dismorfias craneofaciales			
Fisura del paladar/labio	+	+	-
Coloboma ocular		+	-
Anomalías cardiacas	**+++**	**++++**	**+**
Anomalías SNC	**+**	**++++**	**+**
Anomalías renales	**++**	**+**	**-**
Sordera	**+**		**+**
Retraso mental	**++++**	**++++**	**+**
Otras			
Aplasia de cutis		+	
Hemangiomas		+	
Ausencia de costillas/hemivertebras		+	+
Criptorquidia	+		
Micropene/Hipospadias		+	+
Anomalías gastrointestinales		+	
Polidactilia		+	-
Braquidactilia		+	+
Anomalías de uñas	+	+	+
Hipoplasia de falanges			+
Hipoplasia adrenal		+	
Atresia coanas	+	+	

-= 0%
+= >0-25%
++= >25%-50%
+++= >50%-75%
++++= >75%-100%

cromosoma 6 (6p), que podrían estar relacionados con las manifestaciones clínicas del SR-S. La existencia de un solapamiento clínico entre las características de la monosomía 10p y las del SR-S en el paciente que presentamos (Tabla 2), sugiere la posibilidad de que exista un locus alternativo para el SR-S en el brazo corto del cromosoma 10 (10p). La publicación de nuevos casos, ayudará a confirmar o rechazar esta hipótesis clínica, sobre todo con ayuda de los estudios moleculares correspondientes. De ahí la importancia de los análisis clínicos detallados.

Agradecimientos

Agradecemos la asistencia técnica de Cristina Arroyo y Mª José Velasco. Financiado en parte por INERGEN: C03/05, y en parte por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (PI020028). Ministerio de Sanidad y Consumo.

Referencias

Bassett AS, Chow EWC, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, Gatzoulis MA (2005). Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. Am J Med Genet 138A:307-313.

Berger R, Larroche JC, Toubas PL (1977). Deletion of the short arm of chromosome number 10. Acta Paediatr Scand 66:659-662.

Brown DM, Marsh JL (1990). Agnathia and associated malformations: a case report. Cleft Palate J 27:415-418.

Cheryl DeScipio, Lori Schneider, Terri L. Young, Nora Wasserman, Dinah Yaeger, Fengmin Lu, Patricia G. Wheeler, Marc S. Williams, Lynn Bason, Lori Jukofsky, Ammini Menon, Ryan Geschwindt, Albert E. Chudley, Jorge Saraiva, Albert A.G.L. Schinzel, Agnes Guichet, William E. Dobyns, Annick Toutain, Nancy B. Spinner, and Ian D. Krantz (2005). Subtelomeric Deletions of Chromosome 6p: Molecular and Cytogenetic Characterization of Three New Cases With Phenotypic Overlap With Ritscher-Schinzel (3C) Syndrome. Am J Med Genet A 134(1):3-11.

Dasouki M, Jurecic V, Phillips JA III, Whitlock JA, Baldini A (1997). DiGeorge anomaly and chromosome 10p deletions: one or two loci? Am J Med Genet 73:72-75.

Daw SC, Taylor C, Kraman M, Call K, Mao J, Schuffenhauer S, Meitinger T, Lipson T, Goodship J, Scambler P. (1996): Common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. Nat Genet 13(4):458-460.

Elliot D, Thomas GH, Condron CJ, Khuri N, Richardson F. (1970): C-group chromosome abnormality (?10-). Am J Dis Child 119:72-73.

Elstner CL, Carey JC, Livingston G, Moeschler J, Lubinsky M (1984). Further delineation of the 10p syndrome. Pediatrics 73:670-675.

Gottlieb S, Driscoll DA, Punnett HH, Sellinger B, Emanuel BS, Budarf ML (1998). Characterization of 10p deletions suggests two nonoverlapping regions contribute to the DiGeorge syndrome phenotype. Am J Hum Genet 62:495-498.

Kato Z, Kato T, Kondo N, Orii T (1996). Interstitial deletion of the short arm of chromosome 10: report of a case and review of the literature. Jpn J Hum Genet 41(3):333-338.

Leonardi ML, Pai GS, Wilkes B, Lebel RR (2001). Ritscher-Schinzel cranio-cerebello-cardiac (3C) syndrome: report of four new cases and review. Am J Med Genet 15;102(3):237-42.

Lichtner P, Ko¨ nig R, Hasegawa T et al. (2000). An HDR (hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia) syndrome locus maps distal to the DiGeorge syndrome region on 10p13/14. J Med Genet 37:33-37.

Lichtner P, Attie´-Bitach T, Schuffenhauer S, et al. (2002). Expression and mutation analysis of BRUNOL3, a candidate gene for heart and thymus developmental defects associated with partial monosomy 10p. J Mol Med 80:431-442.

Lipson A, Fagan K, Colley A, et al. (1996). Velo-cardio-facial and partial DiGeorge phenotype in a child with interstitial deletion at 10p13-implications for cytogenetics and molecular biology. Am J Med Genet 65:304-308.

Marles SL, Chodirker BN, Greenberg CR, Chudley AE (1995). Evidence for Ritscher-Schinzel syndrome in Canadian native indians. Am J Med Genet 56:343-350.

Muroya K, Hasegawa T, Ito Y, Nagai T, Isotani H, Iwata Y, Yamamoto K, Fujimoto S, Seishu S, Fukushima Y, Hasegawa Y, Ogata T. (2001). GATA3 abnormalities and the phenotypic spectrum of HDR syndrome. J Med Genet. Jun 38(6):374-80.

Obregon MG, Mingarelli R, Giannotti A et al. (1992). Partial deletion 10p syndrome. Report of two patients. Ann Genet 35:101-104.

Ritscher D, Schinzel A, et al. (1987). Dandy-Walker (like) malformation, atrio-ventricular septal defect and a similar pattern of minor anomalies in 2 sisters: a new syndrome?. Am J Med Genet 26:481-491.

Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, Schuffenhauer S, Oechsler H, Belohradsky B, Prieur M, Aurias A, Raymond FL, Clayton-Smith J, Hatchwell E, McKeown C, Brueton L, Brøndum-Nielsen K, Stewart F, Essen TV, Patton M, Paterson J, Scambler PJ. (1997). Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: A European collaborative study. J Med Genet 34:798-804.Saraiva JM, Matoso E, Marques I. (1998). Absence of a del(22q11) in a patient with the 3C (craniocerebellocardiac) syndrome. J Med Genet 35:347-348.

Schuffenhauer S, Seidel H, Oechsler H et al.(1995). DiGeorge syndrome and partial monosomy 10p: case report and review. Ann Genet 38:162-167.

Schuffenhauer S, Lichtner P, Peykar-Derakhshandeh P et al (1998). Deletion mapping on chromosome 10p and definition of a critical region for the second DiGeorge syndrome locus (DGS2). Eur J Hum Genet 6:213-225.

Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, Fleischmann C, Coleman RJ, Garrett C, Gloyn AL, Edghill EL, Hattersley AT, Wellauer PK, Goodwin G, Houlston RS (2004). Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. Nature Genet 36: 1301-1305.Shapira M, Borochowitz Z, Bar-El H, Dar H, Etzioni A, Lorber A (1994). Deletion of the short arm of chromosome 10(10p13): report of a patient and review. Am J Med Genet 52:34-38.

Shapira M, Borochowitz Z, Bar-El H, Dar H, Etzioni A, Lorber A (1994). Deletion of the short arm of chromosome 10 (10p13): report of a patient and review. Am J Med Genet 52:34-38.

Skrypnyk C, Goecke T O, Majewski F, Bartsch O (2002). Molecular cytogenetic characterization of a 10p14 deletion that includes the DGS2 region in a patient with multiple anomalies. Am J Med Genet 113:207-212.

Sunada F, Rash FC, Tam DA (1998). MRI findings in a patient with partial monosomy 10p. J Med Genet: 35:159-161.

Van Esch H, Groenen P, Fryns J-P, Van de Ven W, Devriendt K (1999). The phenotypic spectrum of the 10p deletion syndrome versus the classical DiGeorge syndrome. Genet Couns 10:59-65.

Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlinden G, Harding B, Beetz R., Bilous RW, Holdaway I, Shaw NJ, Fryns, J.-P, Van de Ven W, Thakker RV, Devriendt K (2000). GATA3 haploinsufficiency causes human HDR syndrome. Nature 406:419-422.

Verri A, Maraschio P, Devriendt K, Uggetti C, Spadoni E, Haeusler E, Federico A (2004). Chromosome 10p deletion in a patient with hypoparathyroidism, severe mental retardation, autism and basal ganglia calcifications. Ann Genet 47:281-287.

Villanueva MP, Aiyer AR, Muller S et al. (2002). Genetic and comparative mapping of genes dysregulated in mouse hearts lacking the Hand2 transcription factor gene. Genomics 80:593-600.

Yatsenko SA, Yatsenko AN, Szigeti K, Craigen WJ, Stankiewicz P, Cheung SW, Lupski JR (2004). Interstitial deletion of 10p and atrial septal defect in DiGeorge 2 syndrome Clin Genet 66:128-136.

INTEGRACIÓN DE LOS ASPECTOS CLÍNICOS EN EL ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS REGISTRADOS EN EL ECEMC: 30 AÑOS PREPARÁNDONOS PARA EL FUTURO

E. Bermejo[1], J. Mendioroz[1], L. Cuevas[1], M.L. Martínez-Frías[1,2].

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

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

Summary

Title: Integration of the clinical aspects into the epidemiological analysis of the newborn infants with congenital defects registered through the ECEMC: 30 years getting ready for the future.

An epidemiological 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 2005, has been performed. It is remarkable that the ECEMC programme is defined, as stated in its Operating Manual, as a clinical and epidemiological research program on congenital defects, based on an ongoing case-control, hospital-based registry of newborn infants in Spain. The analyzed material corresponds to 2,152,479 total newborns surveyed, of which 34,066 (1.58%) had congenital defects detected during the first 3 days of life. All these infants with congenital anomalies were analyzed by applying the classification system developed in the ECEMC [Martínez-Frías et al., 1991: Am J Med Genet 41:192-195; Martínez-Frías and Urioste, 1994: Am J Med Genet 49:36-44; Martínez-Frías et al., 2000: Am J Med Genet 90:246-249], based on the most modern concepts in Dysmorphology [Martínez-Frías et al., 1998: Am J Med Genet 76:291-296]. Infants registered were distributed according to their clinical presentation as isolated, multiply malformed, and syndromes, and other subgroups into these 3 groups. The time distribution of the 3 main groups of clinical presentation was studied and all of them have decreased along the years, probably as a consequence of the impact of interruption of pregnancy of some affected fetuses. Apart from the study for all infants with congenital defects, the clinical presentation of a group of 17 defects (selected according to: their relatively high frequency at birth, or the high morbidity/mortality that they bear, and their monitoring in other countries) was also analysed. There was a considerable clinical heterogeneity in most of them, although some (gastroschisis, hypospadias, or anencephaly) tend to present as isolated anomalies, and other (anophthalmia/microphthalmia, abdominal wall defects and bilateral renal agenesis) appear more frequently associated to other defects. The etiologic distribution of infants with congenital anomalies in the ECEMC resulted similar to that shown by other authors, and the lists of syndromes, classified by their etiology, is also provided, detailing their gene map locations if known (OMIM database accessed in June 2006), and their minimum birth prevalence in Spain (according the ECEMC database).

To conclude, a commentary is made on the possibility of including not only clinical and genetic information, but also molecular data in the registries coding systems, in order to integrate all the available biological knowledge in the epidemiological approach to identify the causes of congenital defects, to be prevented.

Introducción

Es muy frecuente encontrar trabajos en los que la vigilancia epidemiológica y los estudios descriptivos y/o analíticos son los únicos componentes de los análisis epidemiológicos. Sin embargo, no es tan común que a ese tipo de abordajes se añadan los aspectos clínicos, ni en la fase de diseño o en la de análisis, ni en la de interpretación de los resultados. Tradicionalmente, la clínica y la Epidemiología han ocupado parcelas ampliamente separadas, en las que se empleaban lenguajes muy distintos. Todo ello, y más evidentemente en la actualidad, merma las posibilidades de obtener conclusiones de utilidad para la identificación de las causas y la prevención.

El ECEMC, desde su concepción, fue enfocado de modo que tuviera una sólida base clínica en la que apoyar el resto de las investigaciones. De hecho, según se recoge en el Manual Operacional del ECEMC [Martínez-Frías, 2003], éste se define como un "programa de investigación *clínica y epidemiológica* de los defectos congénitos del desarrollo humano", basado en un sistema permanente de registro de niños recién nacidos con anomalías. El ECEMC fue creado procurando una visión de futuro que asegurara su vigencia, incluso muchos años después de su creación. Parte de esa visión de futuro fue la integración de los aspectos clínicos en el sistema de codificación, para poder ser incluidos en los análisis epidemiológicos. Transcurridos treinta años desde entonces, el tiempo ha demostrado que esa concepción re-

sulta ser eficaz en la investigación sobre las causas y las bases biológicas de los defectos congénitos [Martínez-Frías y cols., 1991; Martínez-Frías y Urioste, 1994; Martínez-Frías y cols., 1999; 2000; 2002]. En este sentido, hay otros autores que han apoyado esa relevancia de los aspectos clínicos y la necesidad de utilizar el conocimiento embriológico y de los mecanismos patogénicos para estructurar grupos de trabajo homogéneos [Khoury y cols., 1994; Rasmussen y cols., 2003].

A lo largo de este capítulo, se muestran algunos resultados generales del análisis epidemiológico de los principales aspectos clínicos de los recién nacidos con defectos congénitos registrados por el ECEMC, ofreciendo una idea acerca de los grupos susceptibles de ser estudiados en otros análisis.

Material y Métodos

1. Material

Población estudiada en el presente análisis:

Aunque el ECEMC fue creado y viene funcionando desde 1976, hasta diciembre de 1979 registró exclusivamente los datos sobre los recién nacidos vivos, iniciando en enero de 1980 la recogida de datos sobre recién nacidos muertos, y contando desde entonces con datos sobre el total de recién nacidos (sean vivos o muertos prenatalmente). Por ello, con el fin de referir todos los análisis al total de nacimientos, en el presente capítulo se han estudiado los datos registrados por el ECEMC desde Enero de 1980 a Diciembre de 2005, que es el último año del cual hay datos susceptibles de ser analizados. A lo largo de dicho período, el ECEMC controló un total de 2.152.479 recién nacidos, de los que 34.066 (1,58%) presentaban defectos congénitos detectados durante los 3 primeros días de vida, que es el período de detección del registro del ECEMC.

2. Métodos

Metodología de análisis estadístico:

Se han empleado métodos descriptivos sencillos y habituales en epidemiología. Para el estudio de las distribuciones temporales que se presentan, se ha llevado a cabo un *análisis de regresión lineal*, mediante la prueba de la ji-cuadrado con un grado de libertad (que en las gráficas aparece abreviada como $\chi^2_{TEND.}$), calculando también la pendiente ("**b**") de la recta de regresión a la cual se ajusta la distribución. Cuando **b** es positiva indica que la tendencia es creciente, y adquiere un valor negativo cuando la tendencia es decreciente, informando su valor absoluto acerca de la intensidad del incremento o descenso. En las gráficas de distribución temporal en las que se ha incluido el valor de **b**, éste se ha expresado en tanto por 10.000, indicando el número medio de casos que se incrementan o restan (dependiendo del sentido de la tendencia) al pasar de un período al siguiente, por cada 10.000 nacimientos. La prueba de tendencia lineal se complementa con el valor de la ji-cuadrado con k-2 grados de libertad, donde k es el número de clases estudiadas (en este caso, períodos de tiempo), y que si es estadísticamente significativa indica que la distribución no se ajusta al modelo lineal de regresión, sino que se desvía significativamente del mismo. El valor de dicha ji-cuadrado (abreviado como $\chi^2_{DESV.}$) sólo se ha incluido en las gráficas si es estadísticamente significativo.

Metodología de análisis clínico:

Uno de los pilares básicos sobre los que se asienta la investigación en el ECEMC es, como se ha indicado, el análisis de las características clínicas de los recién nacidos con anomalías congénitas. Se trata de un detallado algoritmo de trabajo, que en el ECEMC se denomina abreviadamente "análisis clínico". Dicho algoritmo ha sido perfilado en el propio programa de investigación [Martínez-Frías y cols., 1991; Martínez-Frías y Urioste, 1994; Martínez-Frías, 1996; Martínez-Frías y cols., 1999; 2000], procurando un sistema de máxima eficacia y versatilidad, adaptable a los continuos progresos en el campo de la biología del desarrollo y la dismorfología. Este sistema se aplica a todos los recién nacidos registrados en el ECEMC tras seguir las pautas metodológicas detalladas en el Manual Operacional [Martínez-Frías, 2003]. Entre esas pautas se encuentra la exploración de cada recién nacido y la realización de una exhaustiva descripción de todos los defectos, mayores o menores, que presenta cada niño con anomalías. Dicha exploración y descripción se complementan con las imágenes y resultados de las pruebas necesarias para el diagnóstico en cada caso, y son realizadas por los médicos que integran el denominado *Grupo Periférico del ECEMC*. Los médicos del Grupo Periférico son los encargados de la detección de los casos, de la selección de los controles y la recogida de la información correspondiente, tanto para los casos como para los controles, que queda reflejada en unos protocolos propios del ECEMC. En total se recogen unos 312 datos por cada niño (datos demográficos, de la historia familiar, historia obstétrica y exposiciones de todo tipo durante el embarazo, e incluso previas al mismo). Toda la información obtenida es enviada al *Grupo Coordinador del ECEMC*, quien se encarga de procesarla, incluyendo en ese proceso la codificación de todas las anomalías. Para ello se utiliza un sistema desarrollado por el grupo del ECEMC, que se basa en una versión

modificada y ampliada (para incrementar su especificidad) por el ECEMC, de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Una vez codificados todos los defectos, se emplea un sistema propio de codificación global de cada niño en 3 niveles [Martínez-Frías y cols., 1991; Martínez-Frías y Urioste, 1994; Martínez-Frías y cols., 2000; 2002], y ahí es donde realmente comienza el análisis clínico y dismorfológico en el ECEMC, que se realiza en varias etapas:

1º. Se intenta establecer posibles relaciones patogénicas entre los defectos presentes en cada niño, procurando identificar el tipo de procesos ocurridos a lo largo del desarrollo prenatal. Se trata de definir los diversos patrones dismorfogénicos, teniendo en cuenta los más modernos conceptos de los errores de la morfogénesis [Opitz, 1993; Martínez-Frías y cols., 1998] y, en caso de que unos defectos hayan podido dar lugar a otros de manera secuencial, definir los defectos primarios y los defectos secundarios derivados de ellos. Una vez hecho esto, se asignan los códigos correspondientes a cada uno de esos patrones dismorfogénicos, para poderlos introducir en la base de datos del ECEMC.

2º. A continuación, teniendo en cuenta lo anterior, se clasifica cada niño en uno de los 3 grandes grupos de presentación clínica: Aislados, Polimalformados y Síndromes. Los grupos incluidos en esta clasificación son también objeto de la correspondiente codificación.

3º. Dentro de cada uno de estos 3 grupos principales de presentación clínica, hay establecidos varios subgrupos, que también son convenientemente codificados. Son los siguientes:

   — *Aislados*: Pueden ser: *Aislados en sentido estricto* (codificados mediante uno o varios códigos), *Secuencias malformativas, Secuencias deformativas (de origen extrínseco, intrínseco, o desconocido), Secuencias o procesos disruptivos*, y lo que se ha denominado en el ECEMC "*Aislados con un Defecto de una Zona de Desarrollo*", que como su propio nombre indica presentan un único defecto resultante de la alteración de una zona de desarrollo del embrión [Martínez-Frías y cols., 1998; 2002]. En la edición del Boletín del ECEMC publicada en 2004 [Bermejo y cols., 2004] puede consultarse la definición detallada y ejemplos de cada uno de los subgrupos anteriores.
   — *Polimalformados*: Se pueden distinguir una o varias de las siguientes categorías o patrones dismorfogénicos, que también se describieron previamente en el Boletín del ECEMC [Martínez-Frías y cols., 2002; Bermejo y cols., 2004]: *Defectos de Zona de Desarrollo (DZD), Asociaciones de Alta Frecuencia (AAF), y Complejos malformativos* (tradicionalmente denominados "Espectros"). Los niños que presentan combinaciones de varios de estos patrones, o los que tienen múltiples defectos sin que se haya podido identificar entre ellos alguno de tales patrones, se incluyen en el grupo de *Polimalformados en sentido estricto*.
   — *Síndromes*: Los subgrupos en los que se clasifican los síndromes, generalmente se establecen en base a su etiología. En realidad, para llegar al diagnóstico de algún síndrome, hay que hacer una valoración global de todo lo anterior, junto con los resultados de los estudios complementarios (incluyendo el estudio citogenético de alta resolución, y molecular si procede, que también se realizan en el laboratorio del ECEMC) y el estudio de la historia familiar y prenatal.

Los resultados que se muestran a lo largo de este capítulo están basados en la aplicación de este sistema propio de análisis clínico-dismorfológico de los niños con defectos congénitos.

Resultados

1. Análisis del tipo de presentación clínica

La Tabla 1 muestra la distribución de los 34.066 recién nacidos con defectos congénitos registrados por el ECEMC en el período comprendido entre Enero de 1980 y Diciembre de 2005, según el tipo de presentación clínica (en los 3 grupos principales de Aislados, Polimalformados y Síndromes, tal como se ha indicado en el apartado de Material y Métodos), y detallando los patrones dismorfogénicos identificados, descritos previamente. De los datos mostrados en la Tabla 1 se pueden destacar varias cuestiones:

- La forma más frecuente de presentación clínica de los defectos congénitos es Aislada, representando este grupo el 71,58% del total de niños recién nacidos con anomalías. El 28,42% restante son, por tanto, niños con múltiples anomalías. Entre estos últimos, se diagnosticó algún síndrome en 4.294 recién nacidos, que representan el 12,60% del total de neonatos con defectos congénitos. Entre el total de 9.682 niños con múltiples defectos congénitos (incluyendo síndromes y polimalformados), el 44,65% presentaban diversos síndromes, y el 55,65% restante eran polimalformados en los que

(por faltar algún estudio complementario, por no poder efectuar el seguimiento, etc) no se ha podido llegar a diagnosticar ningún síndrome por el momento.

- Dentro del grupo de 24.384 niños con defectos *Aislados*, el grupo mayoritario es el de los que tenían un único defecto (codificado con uno o varios códigos), que alcanzan el 90,60% de los niños con anomalías aisladas. Sin embargo, dentro del grupo de Aislados, también hay un número importante (1.508 recién nacidos) en los que se identificaron diversos tipos de *secuencias*. El grupo de niños con secuencias representa el 6,18% de aquellos con defectos aislados. El detallado análisis clínico llevado a cabo en el ECEMC propicia su identificación, y es un grupo destacable porque es importante definir, con vistas al manejo de estos niños, no sólo el defecto primario capaz de dar lugar a la secuencia de anomalías, sino también los defectos secundarios (que pueden tener consecuencias tan graves como el defecto primario), ya que su tratamiento individual, y el análisis de las posibles causas, puede variar dependiendo de si se trata de un defecto primario o secundario.
- Entre los niños con secuencias, las más frecuentes son las *secuencias malformativas* (que, representan el 3,61% del total de niños con defectos congénitos). Los niños con *secuencias deformativas (de causa extrínseca, intrínseca o desconocida)* representan el 1,14% de los niños con defectos aislados, y el 0,82% del total de niños con defectos congénitos. El porcentaje de niños con *procesos disruptivos* aislados (que constituyen el 1,63% de los niños con defectos aislados, y 1,17% del total de niños con anomalías congénitas) es superior al observado para los procesos deformativos. Estos aspectos ya fueron estudiados detalladamente en un amplio trabajo previo [Martínez-Frías y cols., 2000].
- Por lo que se refiere a los 5.388 niños *Polimalformados* en los que por el momento no se ha podido identificar ningún síndrome, el subgrupo más frecuente es el de los *polimalformados en sentido estricto* (representan el 49,94% de los niños polimalformados y el 7,90% del total de niños con defectos congénitos). Un grupo que merece especial atención es el de los niños *polimalformados que sólo presentan defectos menores (en número de dos o más)*, ya que precisamente estos defectos pueden ser indicadores de un desarrollo prenatal alterado, por lo que procede descartar la presencia de otras alteraciones menos evidentes; por otra parte, muchos síndromes (genéticos o ambientales) presentan únicamente defectos menores al nacimiento, por lo que se debería realizar un seguimiento de estos niños para confirmar o descartar tales síndromes.
- En cuanto a la distribución de los *síndromes*, destaca el elevado porcentaje de síndromes *cromosómicos*, que representan el 8,88% del total de niños con defectos congénitos, y el 70,47% de los niños con síndromes. Hay que señalar que 2.466 de los 3.026 recién nacidos con alteraciones cromosómicas, es decir, el 81,49% tenían *trisomía 21* (síndrome de Down). El resto de los niños con síndromes cromosómicos presentaban alteraciones numéricas de otros cromosomas o alteraciones cromosómicas estructurales. En este sentido, es destacable que se van detectando cada vez más alteracio-

TABLA 1

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

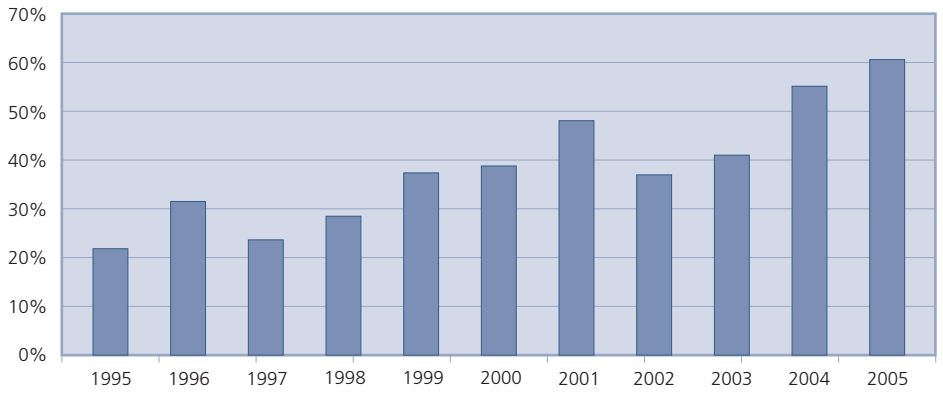
	PERIODO 1980 - 2005	
GRUPOS	*Nº*	*%*
AISLADOS		
Sólo un defecto-un código	20938	61,46
Un defecto-varios códigos	1154	3,39
Secuencias malformativas	1229	3,61
Secuencias deformativas de causa extrínseca	191	0,56
Secuencias deformativas de causa intrínseca	6	0,02
Secuencias deformativas de causa desconocida	82	0,24
Procesos disruptivos	398	1,17
De Zona de Desarrollo	386	1,13
Total Aislados	**24384**	**71,58**
POLIMALFORMADOS		
Varios defectos menores	806	2,37
Defectos de zona de desarrollo (DZD)	1771	5,20
Asociaciones de alta frecuencia	22	0,06
Complejos malformativos	98	0,29
Polimalformados en sentido estricto	2691	7,90
Total Polimalformados	**5388**	**15,82**
SÍNDROMES		
Embriofetopatías	199	0,58
Cromosómicos	3026	8,88
Autosómicos dominantes	307	0,90
Autosómicos recesivos	294	0,86
Ligados al X dominantes	23	0,07
Ligados al X recesivos	11	0,03
De Gen contiguo-microdeleción	66	0,19
Secuencias repetitivas de ADN	16	0,05
Génicos de etiología desconocida	263	0,77
De etiología desconocida	89	0,26
Total de Síndromes	**4294**	**12,60**
TOTAL NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS	**34066**	**100.-**

nes estructurales, puesto que está habiendo progresos muy notables en las técnicas destinadas a su detección, tanto mediante la realización de cariotipos de alta resolución, como de estudios moleculares. De hecho, en el ECEMC se ha producido en los últimos años un importante incremento en la identificación de este tipo de alteraciones cromosómicas (muchas de ellas crípticas), tal como se puede apreciar en la **Gráfica 1**. Del resto de los síndromes incluidos en la Tabla 1, los más frecuentes son los *autosómicos dominantes*, seguidos por los *autosómicos recesivos*, los *génicos de etiología desconocida*, y las *embriofetopatías*, teniendo los otros tipos etiológicos una frecuencia considerablemente inferior a la de los mencionados.

- Merece destacar, dentro del grupo de síndromes, los de origen ambiental, o *embriofetopatías*, ya que algunas de ellas (como la embriofetopatía por alcohol, y algunas otras) se pueden prevenir, y aunque sólo suman el 0,58% del total de niños con defectos congénitos, representan el 4,63% del total de síndromes, y el 10,89% de dicho total si se excluyen los casos con síndrome de Down.

En la **Gráfica 2** se ha representado la distribución de los 3 grupos principales de presentación clínica (aislados, polimalformados y síndromes), en 3 períodos de tiempo, de modo que se puede apreciar su evolución. Además, se ha incluido en la gráfica la distribución de los síndromes tras excluir el síndrome de Down (que ha seguido una distribución temporal decreciente y que, por ser el más frecuente, tiene una fuerte influencia en la distribución del total de síndromes). El primer período (1980-1985) corresponde a los años anteriores a la aprobación en España de la ley por la que se reguló la realización de interrupciones del embarazo en varios supuestos, entre los que se encuentra la detección de alteraciones en el feto. Esto significa que en dicho período la frecuencia de defectos congénitos al nacimiento no estaba modificada por la posibilidad de interrumpir el embarazo. Las 3 formas de presentación clínica han disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo de los 3 períodos estudiados, como se puede apreciar en la Gráfica 2, aunque el descenso observado en el grupo de defectos aislados (que como se pudo observar en la Tabla 1, son los más frecuentes), se desvía significativamente del modelo lineal, habiendo descendido de forma más intensa en el segundo período que en el último año analizado. Todos estos descensos son atribuibles, fundamentalmente, al impacto que sobre la frecuencia neonatal están teniendo las interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs) tras la detección de anomalías fetales. En el grupo del total de síndromes, el descenso es atribuible, principalmente, al nacimiento de un menor número de niños con síndrome de Down, para cuya detección hay establecidos desde hace tiempo planes específicos dirigidos, no sólo a la población de mayor riesgo (madres añosas), sino también a la población de bajo riesgo. Por ello, las IVEs están teniendo un considerable impacto en su frecuencia. De hecho, como se aprecia claramente en la gráfica, al representar la distribución de los síndromes tras excluir el síndrome de Down, aunque también está siguiendo una evolución decreciente, estadísticamente significativa, e igualmente atribuible al impacto del diagnóstico prenatal, el descenso es mucho menor, siendo la distribución mucho más horizontal.

GRÁFICA 1
EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL PORCENTAJE DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES IDENTIFICADAS EN EL ECEMC

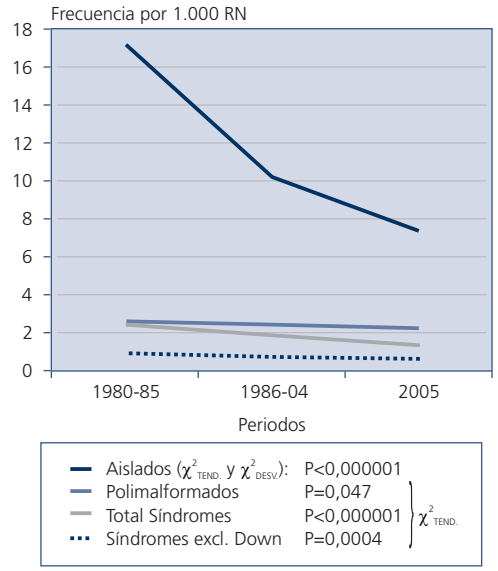


BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

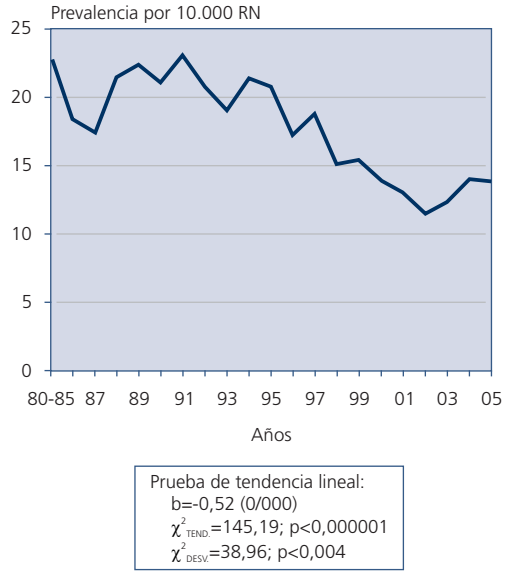
Pese a que el principal factor determinante del descenso de la frecuencia neonatal de los defectos congénitos esté siendo la realización de IVEs, también debe estar influyendo, aunque de forma poco destacable, la aplicación de las pocas medidas preventivas conocidas en relación con estas patologías. Este es un aspecto que se debe subrayar porque para que dichas medidas sean realmente eficaces, deben aplicarse desde antes incluso de iniciarse el embarazo, ya que muchos defectos, especialmente los más graves, se producen en etapas muy tempranas de la gestación. Por tanto, la exposición a agentes nocivos en esas fases precoces puede tener consecuencias nefastas. Para ilustrar la importancia de la prevención en esas etapas iniciales del embarazo, en la que muchas mujeres ni siquiera saben que están embarazadas, en la **Gráfica 3** se muestra la distribución anual de la prevalencia de defectos blastogénicos (que se producen en los 28 primeros días del desarrollo intrauterino, correspondientes a 6 semanas de amenorrea). En dicha gráfica se aprecia que la frecuencia de estos defectos al nacimiento ha disminuido (de forma estadísticamente significativa, aunque con oscilaciones y desviándose de la regresión lineal) a lo largo del tiempo, como consecuencia del mencionado impacto de las IVEs, sobretodo con la generalización de la ecografía morfológica de las semanas 18-20. Ese impacto es especialmente importante para estos defectos porque, al ser graves y estar presentes desde el primer mes, su detección es más probable que para otros defectos más leves o de aparición más tardía. Sin embargo, su prevalencia es relativamente elevada, aun en los puntos más bajos de la distribución. Por ello, es importante insistir en procurar la prevención desde antes del embarazo, para evitar en lo posible exposiciones nocivas durante la blastogénesis.

En la Tabla 1 se pudo apreciar cuál es la distribución por tipo de presentación clínica del total de recién nacidos con defectos congénitos. Lo que se muestra en la **Tabla 2** es también la distribución por tipo de presentación clínica, pero para 17 defectos congénitos seleccionados. Como viene siendo habitual en el ECEMC, dicha selección se ha efectuado teniendo en cuenta tres criterios: su frecuencia relativamente elevada, la morbi-mortalidad que conllevan para las personas afectadas, y el hecho de ser defectos que también están sometidos a una especial vigilancia en la mayoría de los registros de defectos congénitos de todo el mundo. Se han establecido para dichos defectos cuatro grandes grupos de presentación clínica (aislados, secundarios a otros defectos, polimalformados y síndromes), y también se indica, en la columna de la derecha, el total de niños registrados con cada defecto. Sobre ese total es sobre el que se han calculado los porcentajes observados para cada tipo de pre-

GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA, EN TRES PERIODOS DE TIEMPO



GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LA PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS CON ALGÚN DEFECTO BLASTOGÉNICO



sentación clínica. Por ejemplo, del total de 972 recién nacidos con fisura del paladar, el 47,1% presentaban el defecto aislado, en el 17,4% la fisura era secundaria a otro defecto (concretamente, micrognatia), el 22,8% eran polimalformados en los que aún no se ha llegado al diagnóstico de ningún síndrome, y en el 12,7% de los casos se identificaron diversos síndromes. De los datos de la Tabla 2 se deduce la gran heterogeneidad de los defectos estudiados en cuanto a su presentación clínica, ya que casi todos se pueden encontrar en cualquiera de los cuatro grupos mencionados, y hay otros hechos destacables que merecen ser comentados por su implicación translacional, fundamentalmente en el campo del diagnóstico prenatal y para elaborar la información que se debe transmitir a los padres.

En primer lugar, subrayar que algunos de los defectos analizados tienden a presentarse aislados, como la gastrosquisis (se presenta aislada en el 94,3% de los casos), el hipospadias y la anencefalia, que son defectos aislados en más del 88% de los casos. Este es un dato muy importante porque, si en los controles prenatales se detecta alguno de estos defectos, lo más probable es que no estén asociados a otras alteraciones del desarrollo, y es una información útil para informar adecuadamente a los padres. Sin embargo, no hay que olvidar que la anencefalia se ha observado en uno de los tipos de síndromes de costilla corta-polidactilia [Martínez-Frías y cols., 1993], por lo que se debería realizar estudio radiológico y necrópsico a todos los fetos con anencefalia, para descartar este tipo de síndromes, puesto que la información a la familia puede ser muy diferente a la que se proporciona en casos de anencefalia aislada.

De los defectos analizados en la Tabla 2, la hidrocefalia, la fisura del paladar y los defectos de la pared corporal (excluyendo onfalocele y gastrosquisis) se presentan como defectos secundarios en más del 14% de los casos, alcanzando incluso el 22,2% en la hidrocefalia. Ello implica que si se detecta alguno de ellos, debe descartarse la presencia de los defectos primarios a los que se suelen asociar (espina bífida en el caso de la hidrocefalia, micrognatia con el paladar fisurado, o bridas amnióticas en los casos de defectos de la pared). Los defectos que se presentan más frecuentemente en cuadros polimalformativos no sindrómicos, son los defectos de la pared corporal (que en ningún caso se han presentado aislados), la agenesia renal bilateral, y la anoftalmía/microftalmía, lo que obliga a efectuar el despistaje de otras anomalías siempre que se detecte alguno de estos defectos que comúnmente se presentan asociados a otras alteraciones del desarrollo prenatal. En cuanto al grupo de síndromes, únicamente destacar que ni la gastrosquisis ni los defectos de la pared corporal (antiguamente denominados "celosomía/pleurosomía"), han sido diagnosticados

TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA (AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES). PERIODO: 1980 - 2005

MALFORMACIÓN	AISLADOS(a)		SECUNDARIOS		POLIMALFORMADOS		SÍNDROMES		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	(b)
Anencefalia	281	88,6	1	0,3	31	9,8	4	1,3	317
Espina bífida	484	76,7	2	0,3	115	18,2	30	4,8	631
Encefalocele	58	43,9	2	1,5	42	31,8	30	22,7	132
Hidrocefalia	145	18,3	176	22,2	293	36,9	180	22,7	794
Anoftalmía o microftalmía	35	9,5	7	1,9	205	55,6	122	33,1	369
Anotia/Microtia (c)	184	58,4	0	0,0	105	33,3	26	8,3	315
Fisura paladar	458	47,1	169	17,4	222	22,8	123	12,7	972
Labio leporino ± fis. paladar	844	73,1	2	0,2	191	16,5	118	10,2	1155
Atresia/estenosis de esófago	222	52,6	0	0,0	155	36,7	45	10,7	422
H. diafragmática	249	66,8	1	0,3	102	27,3	21	5,6	373
Atresia/estenosis de ano/recto	200	42,9	8	1,7	215	46,1	43	9,2	466
Hipospadias	2972	89,5	0	0,0	292	8,8	58	1,7	3322
Onfalocele	102	45,5	0	0,0	77	34,4	45	20,1	224
Gastrosquisis	82	94,3	0	0,0	5	5,7	0	0,0	87
Reducción extremidades	610	47,3	44	3,4	408	31,6	228	17,7	1290
Defecto de la pared corporal (d)	0	0,0	5	14,3	30	85,7	0	0,0	35
Agenesia renal bilateral	27	31,8	2	2,4	52	61,2	4	4,7	85

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

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

en ningún síndrome en el ECEMC, y otros defectos como el hipospadias o la anencefalia muy raramente (en menos del 2% de los casos) formaban parte de algún cuadro sindrómico.

2. Análisis etiológico

En la **Tabla 3** se incluye la distribución etiológica de los recién nacidos con defectos congénitos registrados por el ECEMC en el período analizado. Se han establecido 4 grandes grupos de causas: genética, ambiental, multifactorial, y desconocida en sentido estricto. Los grupos de causa genética y ambiental se han desglosado a su vez en varios subgrupos. En todos los grupos y subgrupos se especifica el número de casos identificados y el porcentaje que esa cifra representa con respecto al total de niños con defectos congénitos registrados entre 1980 y 2005. Hay que tener en cuenta que las cifras calculadas para los grupos de etiología conocida son estimaciones mínimas de su frecuencia real, ya que dentro del grupo de etiología desconocida se encuentran incluidos niños en los que por no haberse completado su estudio, por no contar aún con los resultados de ciertas pruebas complementarias, por haber fallecido, o resultar imposible su seguimiento, no se ha llegado a un diagnóstico final. Las cifras reflejadas en la Tabla 3 son similares a las descritas por otros autores. Como se puede apreciar, en el 57,10% de los niños registrados no se ha podido determinar la causa de sus defectos. El grupo etiológico mayoritario es el multifactorial, en el que se combinan factores genéticos y ambientales, y que engloba el 21,24% de los niños con defectos congénitos. Le sigue en importancia numérica el de origen genético (que representa el 20,47% de los niños con anomalías) y, a mucha distancia, el de origen ambiental (con sólo el 1,19% de los recién nacidos registrados). En el grupo de causa genética, el subgrupo más frecuente es el de origen cromosómico, puesto que el 8,88% de los niños con defectos (o el 43,40% de los niños con cuadros clínicos de causa genética) presentaban alguna alteración cromosómica (siendo el síndrome de Down la más frecuente). Como ya se indicó al comentar los datos de la Tabla 1, el 81,49% de los casos de causa cromosómica tenían síndrome de Down. De los otros subgrupos de origen genético, el más frecuente es el de herencia autosómica dominante, que representa el 5,33% de los niños con defectos congénitos registrados en el período en estudio, frente al 1,78% de casos en los que se ha identificado una herencia autosómica recesiva. Hay que hacer una precisión en relación con los datos de la Tabla 3, frente a los mostrados en la Tabla 1, y es que, por ejemplo, el grupo de causa autosómica dominante está integrado en la Tabla 3 por 1.816 niños, entre los que se encuentran incluidos tanto los 307 que presentan síndromes con este tipo de herencia (que son los que figuraban en la Tabla 1), como aquellos con defectos aislados de los que se sabe que son causados por genes dominantes, o los que muestran un patrón familiar claramente dominante. Esta situación es extrapolable también a los otros tipos de herencia referidos en ambas tablas. Por lo que se refiere al grupo de causa ambiental, llama la atención en la Tabla 3 el porcentaje relativamente bajo, puesto que representan sólo el 1,19% de los recién nacidos con defectos congénitos, y ello a pesar de que en el subgrupo denominado "Otros factores ambientales" se incluyen los niños con deformaciones de origen extrínseco conocido (como aquellas que son consecuencia de la compresión intrauterina por tener la madre útero bicorne, o por bridas amnióticas, etc.). Este bajo porcentaje pone de manifiesto la necesidad de investigar acerca de los posibles efectos sobre el desarrollo prenatal, de la exposición a la gran variedad de sustancias con las que hoy día es posible tener contacto.

En las **Tablas 4 a 8** se detalla la relación de síndromes identificados en la base de datos del ECEMC en el período

TABLA 3

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

	PERIODO 1980 - 2005	
CAUSAS	*Nº*	*%*
GENÉTICA		
Autosómica dominante	1816	5,33
Autosómica recesiva	607	1,78
Gen contiguo-microdeleción	66	0,19
Sínd. Secuencias rep. de ADN	16	0,05
Otras etiologías génicas	1441	4,23
Cromosómica	3026	8,88
Total de causa genética	**6972**	**20,47**
AMBIENTAL		
Alcohol	43	0,13
Diabetes	51*	0,15
Infecciones	30	0,09
Medicamentos	74*	0,22
Otros factores ambientales	209	0,61
Total de causa ambiental	**406***	**1,19**
MULTIFACTORIAL	7236	21,24
CAUSA DESCONOCIDA	19452	57,10
GRAN TOTAL	**34066**	**100.-**

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

TABLA 4

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Acondroplasia	4p16.3	49	0,228
Síndrome de Crouzon	10q26	23	0,107
Enanismo tanatofórico	4p16.3	21	0,098
Síndrome de Apert	10q26	19	0,088
Síndrome de Treacher-Collins	5q32-q33.1	16	0,074
Síndrome de Adams-Oliver	--	14	0,065
Disostosis cleido-craneal	6p21	11	0,051
Enanismo campomélico	17q24.3-q25.1	9	0,042
Síndrome de Townes-Bröcks	16q12.1	9	0,042
Esclerosis tuberosa (Enfermedad de Bourneville)	9q34; 16p13.3; 12q14	8	0,037
Síndrome de Waardenburg tipo no determinado	1p21-p13.3; 2q35; 3p14.1-p12.3; 8p23; 11q14-q21	8	0,037
Osteogénesis imperfecta tipo I (dominante)	7q22.1; 17q21.31-q22	7	0,033
Síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicantus	T-1,T-2:3q23	5	0,023
Síndrome de Greig	7p13	5	0,023
Síndrome de Pfeiffer	8p11.2-p11.1; 10q26	5	0,023
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A (Gordon)	--	4	0,019
Osteogénesis imperfecta dominante tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,019
Síndrome de Beals	5q23-q31	4	0,019
Síndrome de Holt-Oram	12q24.1	4	0,019
Síndrome de Noonan	12q24.1	4	0,019
Acondrogénesis tipo II	12q13.11-q13.2	3	0,014
Braquidactilia tipo B	9q22	3	0,014
Braquidactilia tipo C	20q11.2	3	0,014
Displasia espóndilo-epifisaria dominante tipo no determinado	--	3	0,014
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,014
Síndrome de Freeman-Sheldon (Artrogriposis distal DA2A)	17p13.1	3	0,014
Síndrome de Hay-Wells	3q27	3	0,014
Síndrome de Kingston	--	3	0,014
Síndrome de Saethre-Chotzen	7p21; 10q26	3	0,014
Síndrome de Van Der Woude	I:1q32-q41; II:1p34	3	0,014
Síndrome velo-cardio-facial (Región 22q11.2 no estudiada)	--	3	0,014
Síndrome velo-cardio-facial sin microdeleción en región 22q11.2	--	3	0,014
Braquidactilia tipo A-1	2q33-q35; 5p13.3-p13.2	2	0,009
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	17q11.2; 2p22-p21	2	0,009
Poliquistosis renal del adulto	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	2	0,009
Síndrome de microftalmía-catarata	16p13.3	2	0,009
Síndrome de Stickler tipo no determinado	T-I:12q13.11-q13.2; T-II:1p21; T-III:6p21.3	2	0,009
Síndrome de Waardenburg tipo I	2q35	2	0,009
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo no determinado	--	1	0,005
Albinoidismo	--	1	0,005
Atelosteogénesis tipo I	I:3p14.3	1	0,005
Branquio-oto displasia	--	1	0,005
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	20q13.11	1	0,005
Disostosis espóndilo-costal	--	1	0,005
Displasia de Kniest	12q13.11-q13.2	1	0,005
Enfermedad de Rendu-Osler tipo 2	12q11-q14	1	0,005
Epidermolisis bullosa autosómica dominante de tipo no determinado	--	1	0,005
Epidermolisis bullosa simple	T-1:8q24; T-2:12q13; 17q12-q21	1	0,005
Eritrodermia ictiosiforme congénita bullosa	17q21-q22;12q13	1	0,005
Ictiosis vulgar o simple	1q21	1	0,005
Pseudoartrosis de clavícula	--	1	0,005
Síndrome branquio-óculo-facial	--	1	0,005
Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC)	7q34	1	0,005
Síndrome de aniridia tipo I	--	1	0,005
Síndrome de aniridia-plus	11p13	1	0,005

(Sigue)

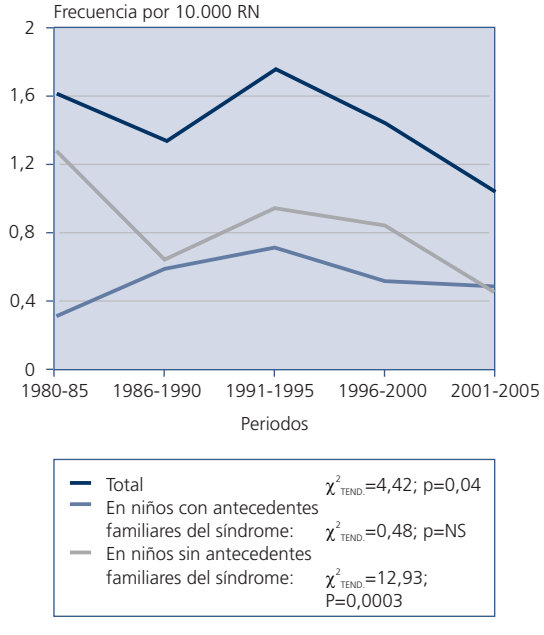
TABLA 4 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	--	1	0,005
Síndrome de ectrodactilia + alteraciones ectodérmicas, de tipo no determinado, autosómico dominante	--	1	0,005
Síndrome de exostosis múltiples tipo no determinado	T-1:8q24.11-q24.13; T-2:11p12-p11; T-3*:19p	1	0,005
Síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar	T-I:3q13.3-q21; T-II:19p13.3; T-III:19q13	1	0,005
Síndrome de Klein-Waardenburg	2q35	1	0,005
Síndrome de Laurin-Sandrow	14q13	1	0,005
Síndrome de Marfan (aracnodactilia)	15q21.1	1	0,005
Síndrome de Martínez-Frias (Afalangia, sindactilia, metatarsiano extra, estatura corta, microcef., inteligencia en el límite)	--	1	0,005
Síndrome de paquioniquia	T-1,T-2:12q13; 17q12.q21	1	0,005
Síndrome descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia)	--	1	0,005
Síndrome EEC tipo no determinado	T-1:7q11.2-q21.3; T-2*:19; T-3*:3q27	1	0,005
Síndrome MMT (Feingold) (microcefalia, fístula traqueoesofágica y alteraciones de manos)	2p24.1	1	0,005
Triada de Currarino	7q36	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSOMICOS DOMINANTES		**307**	**1,426**

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

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



analizado. Dichos síndromes han sido clasificados según su etiología, en los siguientes grupos: autosómicos dominantes (que aparecen en la Tabla 4), autosómicos recesivos (Tabla 5), con otras etiologías génicas (ligada a X, gen contiguo-microdeleción, secuencias repetitivas de ADN, debidos a *imprinting* genómico, y herencia génica de tipo no determinado) (Tabla 6), síndromes de etiología desconocida o no determinada (Tabla 7) y embriofetopatías (Tabla 8). Las cinco tablas tienen una estructura similar, y en todas ellas figura, para cada síndrome, su localización génica si se conoce (de acuerdo con la información obtenida a partir de la base de datos "*On-line Mendelian Inheritance in Man*" [OMIM], en Junio de 2006), el número de casos registrados en el ECEMC, y la frecuencia obtenida a partir de esa cifra, por cada 10.000 nacimientos. Dicha frecuencia, como ya se ha indicado en otro punto de este capítulo, es una estimación mínima de la frecuencia real de cada uno de ellos en nuestra población. Los síndromes incluidos en cada tabla aparecen por orden de frecuencia decreciente.

En la **Tabla 4** figuran los 68 síndromes autosómicos dominantes identificados en un total de 307 niños registrados en el ECEMC. Entre esos síndromes, el más frecuente es la Acondroplasia, con una prevalencia global al nacimiento de 0,228 por cada 10.000 recién nacidos. Le siguen en importancia numérica el síndrome de Crouzon, el

TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Síndrome adrenogenital	6p21.3	37	0,172
Poliquistosis renal infantil	6p21.1-p12	26	0,121
Síndrome de Meckel-Gruber	T-1:17q23; T-2*:11q13; T-3*:8q21.13-q22.1	17	0,079
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	11q12-q13	12	0,056
Síndrome de Jeune	15q13	9	0,042
Síndrome de Walker-Warburg	9q31; 9q34.1; 19q13.3; 14q24.3	9	0,042
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con herencia AR	14q11.2	8	0,037
Síndrome de cerebro-hepato-renal (Zellweger)	1; 1q22; 2p15; 6q23-q24; 7q21-q22; 12p13.3; 22q11.2; 1p36.2	8	0,037
Síndrome de Ellis Van Creveld	4p16	8	0,037
Síndrome de Fraser (Criptoftalmos)	4p21; 13q13.3	8	0,037
Albinismo recesivo óculo cutáneo tipo no determinado	T-I:11q14-q21; T-II:15q11.2-q12; T-III:9p23; T-IV:5p13.3	6	0,028
Fibrosis quística (mucoviscidosis)	7q31.2; 19q13.1	6	0,028
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva	--	6	0,028
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR)	--	6	0,028
Epidermolisis bullosa recesiva tipo no determinado	17q12-q21	5	0,023
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr)	--	5	0,023
Condrodisplasia punctata rizomélica recesiva	T-1:6q22-q24; T-2:1q42; T-3*:2q31	4	0,019
Disostosis espóndilo-torácica (Jarcho Levin)	T1:19q13; T2:15q26.1; T3:7p22	4	0,019
Displasia mesomélica tipo Langer	Ypter-p11.2; Xpter-p22.32	4	0,019
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) recesiva, subtipo no determinado	1q31; 3p21.3	4	0,019
Síndrome de Carmi (epidermolisis bullosa tipo II + atresia pilórica)	2; 17q11-qter;	4	0,019
Síndrome de Casamassima	--	4	0,019
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo	5q12.2-q13.3	4	0,019
Enanismo diastrófico	5q32-q33.1	3	0,014
Epidermolisis bullosa tipo II (de la unión), subtipo no determinado	18q11.2;17q11-qter;1q32;1q25-q31;10q24.3	3	0,014
Gangliosidosis GM1	3p21.33	3	0,014
Hipofosfatasia	1p36.1-p34	3	0,014
Ictiosis eritrodérmica no bullosa autosómica recesiva	I:17p13.1; 14q11.2	3	0,014
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo no determinado	--	3	0,014
Síndrome de Peters-Plus	--	3	0,014
Anemia de Fanconi tipo no determinado	T-A:16q24.3;T-B:Xp22.31;T-C:9q22.3;T-D:13q12.3;3p25.3;T-E*:6p22-p21;T-F*:11p15;T-G*:9p13;T-J:17q22;T-L:2p16.1;T-M:14q21.3	2	0,009
Disostosis espondilocostal recesiva de tipo no determinado	I:19q13; II:15q26.1; III:7p22	2	0,009
Ictiosis recesica de tipo no determinado	I:14q11.2; II:2q34; III:19p12-q12; IV:3p21; V:17p13.2-p13.1; 17pter.p13.1	2	0,009
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva	1q42.1	2	0,009
Osteogénesis imperfecta tipo II-A autosómica recesiva	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,009
Síndrome acrocallosal	7p13	2	0,009
Síndrome C (trigonocefalia de Opitz)	--	2	0,009
Síndrome de Bowen-Conradi	12p13.3	2	0,009
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo Martínez-Frías	--	2	0,009
Síndrome de Fanconi (Pancitopenia)	16q24.3	2	0,009
Síndrome de fístula traqueoesofágica, anomalías gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino	--	2	0,009
Síndrome de Neu-Laxova	--	2	0,009
Síndrome de persist. deriv. müllerianos, linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anom. renales y craneof.	--	2	0,009
Síndrome de Robinow autosómico recesivo	9q22	2	0,009
Síndrome de Saldino-Noonan	--	2	0,009
Síndrome descrito por Cumming	--	2	0,009

(Sigue)

TABLA 5 (Continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Acidemia metilmalónica	6p21	1	0,005
Acidosis láctica	--	1	0,005
Acondrogénesis tipo I-A	--	1	0,005
Dermopatía restrictiva de tipo no determinado	1p34	1	0,005
Displasia cifomélica	--	1	0,005
Displasia ectodérmica recesiva de tipo no determinado	--	1	0,005
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama	9q31	1	0,005
Epidermolisis bullosa distrófica tipo Hallopeau-Siemens	3p21.3	1	0,005
Fibrocondrogénesis	--	1	0,005
Glicogenosis tipo II (enfermedad de Pompe)	17q25.2-q25.3	1	0,005
Hiperglicinemia no cetónica	16q24; 9p22; 3p21.2-p21.1	1	0,005
Hipoplasia pontocerebelosa tipo I	--	1	0,005
Histiocitosis recesiva (Enfermedad de Letterer-Siwe)	--	1	0,005
Ictiosis tipo feto arlequin	2q34	1	0,005
Leprechaunismo	19p13.2	1	0,005
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	2q22	1	0,005
Mucolipidosis tipo II (Enfermedad de Leroy)	12q23.3	1	0,005
Síndrome COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético)	13q33; 10q11; 19q13.2-q13.3	1	0,005
Síndrome de Aase	19q13.2; 8p23.3-p22	1	0,005
Síndrome de atresia intestinal tipo Apple-Peel, anomalías oculares y microcefalia	--	1	0,005
Síndrome de Bartsocas-Papas (Pterigium poplíteo recesivo letal)	--	1	0,005
Síndrome de Carpenter	--	1	0,005
Síndrome de esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos	--	1	0,005
Síndrome de Fryns	--	1	0,005
Síndrome de Johanson-Blizzard	15q15-q21.1	1	0,005
Síndrome de Joubert-Boltshauser	I:9q34.3	1	0,005
Síndrome de Kartagener	9p21-p13,7p21; 5p15-p14	1	0,005
Síndrome de Kaufman-McKusick - hidrometrocolpos - polidactilia	20p12	1	0,005
Síndrome de Larsen (autosómico recesivo)	--	1	0,005
Síndrome de Mulibrey	17q22-q23	1	0,005
Síndrome de Ritscher-Schinzel	--	1	0,005
Síndrome de Rogers (atresia de esófago+anoftalmía)	3q26.3-q27	1	0,005
Síndrome de Shwachman	7q11	1	0,005
Síndrome de "cartilague-hair hypoplasia" (McKusick)	9p21-p12	1	0,005
Síndrome hidroletalus	11q23-q25	1	0,005
Síndrome MICRO	--	1	0,005
Síndrome de Aicardi-Goutieres	--	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSOMICOS RECESIVOS		**294**	**1,366**

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

enanismo tanatofórico, el síndrome de Apert, el de Treacher-Collins, el de Adams-Oliver y la disostosis cleidocraneal, teniendo el resto de los síndromes una frecuencia inferior a 0,05 por 10.000 nacimientos. Dada la frecuencia relativamente elevada que tienen globalmente los síndromes autosómicos dominantes, se ha podido estudiar la evolución de su frecuencia a lo largo del tiempo, que se muestra en la **Gráfica 4**. En dicha gráfica, se ha representado, no sólo la distribución del total de casos con este tipo de síndromes, sino también la de aquellos en los que ya había antecedentes familiares, y la de los que no tenían tales antecedentes. Mientras para el total de casos con estos síndromes se ha observado una tendencia decreciente estadísticamente significativa, como ocurre para muchos de los defectos congénitos, y que es apreciable también en el grupo de casos sin antecedentes del síndrome, dicha tendencia no es compar-

TABLA 6

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Condrodisplasia de tipo no determinado	--	78	0,362
Síndrome de Wiedemann-Beckwith	11p15.5; 5q35	28	0,130
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia no determinado)	7q22.1; 17q21.31-q22	19	0,088
Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber	5q13.3	19	0,088
Síndrome de Brachmann-De Lange	5p13.1	18	0,084
Espectro velo-cardio-facial con microdeleción en región 22q11.2	22q11.2	17	0,079
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2-q13.3	16	0,074
Ictiosis lamelar (bebé colodión) con modo de herencia no determinado	--	14	0,065
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	12	0,056
Síndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3; 22q13	11	0,051
Incontinencia pigmentaria	Xq28	9	0,042
Ictiosis de tipo no determinado (modo de herencia no determinado)	--	8	0,037
Epidermolisis bullosa de tipo no determinado	--	7	0,033
Acrocéfalo-sindactilia de tipo no determinado	--	6	0,028
Osteogénesis imperfecta tipo no determinado	7q22.1; 17q21.31-q22	6	0,028
Síndrome de Cayler (con región 22q11 no estudiada)	22q11	6	0,028
Síndrome de Prader-Willi	15q11; 15q11-q13; 15q12	6	0,028
Artrogriposis múltiple distal	I:9p13.2-p13.1; II:11p15.5,17p13.1	5	0,023
Síndrome de Larsen (modo de herencia no determinado)	--	5	0,023
Albinismo tipo no determinado	--	4	0,019
Displasia ectodérmica tipo no determinado	--	4	0,019
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	--	4	0,019
Condrodisplasia punctata tipo no determinado	--	3	0,014
Condrodistrofia punteada ligada a X dominante (S. de Conradi-Hünermann)	Xp11.23-p11.22	3	0,014
Distrofia muscular de tipo no determinado	--	3	0,014
Síndrome de Aicardi	Xp22	3	0,014
Síndrome de Goltz	--	3	0,014
Síndrome de Opitz-GBBB	22q11.2	3	0,014
Síndrome miopático no definido	--	3	0,014
Síndrome oro-facio-digital I	Xp22.3-p22.2	3	0,014
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	--	2	0,009
Disostosis acrofacial tipo no determinado	--	2	0,009
Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada a X recesiva	Xq12-q13.1	2	0,009
Displasia espóndilo-epi-metafisaria de tipo no determinado	--	2	0,009
Displasia espóndilo-epifisaria de tipo no determinado	--	2	0,009
Enanismo mesomélico de tipo no determinado	--	2	0,009
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia no determinado)	7q22.1; 17q21.31-q22	2	0,009
Síndrome de Miller-Dieker	17p13.3	2	0,009
Síndrome de Nager	9q32	2	0,009
Síndrome óculo-cerebro-renal (Lowe)	Xq26.1	2	0,009
Síndrome pterigium múltiple letal	--	2	0,009
Variante de síndrome de Adams-Oliver	--	1	0,005
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo	--	1	0,005
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	Xp22.3	1	0,005
Defecto en la cadena respiratoria mitocondrial	5q11.1	1	0,005
Displasia craneotelencefálica	--	1	0,005
Displasia metatrópica de tipo no determinado	--	1	0,005
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozlowski)	--	1	0,005
Enfermedad de depósito lipídico de tipo no determinado	--	1	0,005
Epidermolisis bullosa tipo III (distrófica) (modo de herencia no determinado), subtipo no determinado	3p21.3; 17q12-q21; 17q11-qter; 12q13	1	0,005

(Sigue)

TABLA 6 (Continuación)

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS (*) POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Ictiosis eritrodérmica de tipo no determinado	--	1	0,005
Ictiosis eritrodérmica no bullosa con herencia no determinada	--	1	0,005
Insensibilidad parcial a los androgenos	Xq11.q12	1	0,005
Miopatía miotubular	I:Xq28	1	0,005
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	--	1	0,005
Síndrome de Aarskog	Xp11.21	1	0,005
Síndrome de Cayler con microdeleción en región 22q11.2	22q11.2	1	0,005
Síndrome de Coffin-Siris	--	1	0,005
Síndrome de Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípico con sordera) tipo no determinado	--	1	0,005
Síndrome de desorganización	--	1	0,005
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo no determinado	I:17q21.31-q22;9q34.2-q34.3;2q31;II:9q34.2-q34.3;III:6p21.3;2q31;IV:2q31;VI:1p36.3-p36.2;VII:5q23;17q21.31-q22;7q22.1;X:2q34	1	0,005
Síndrome de Hallermann-Streiff	--	1	0,005
Síndrome de Kabuki "Make-up"	--	1	0,005
Síndrome de Robinow (modo de herencia no determinado)	--	1	0,005
Síndrome de Silver-Russell	7p11.2; 11p15.5	1	0,005
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	T-1:Xq26; T-2:Xp22	1	0,005
Síndrome de VATER+Hidrocefalia	--	1	0,005
Síndrome de Werdnig-Hoffmann con mutación en 5q	5q12.2-q13.3	1	0,005
Síndrome de Williams con microdeleción 7q	7q11.2	1	0,005
Síndrome del pulgar aducto (modo de herencia no determinado)	--	1	0,005
Síndrome FG	1:Xq12-q21.31; 2:Xq28; 3,5:Xp22.3; 4:Xp11.4-p11.3	1	0,005
Síndrome oro-facio-digital tipo no determinado	--	1	0,005
Síndrome oto-palato-digital tipo I	Xq28	1	0,005
Síndrome trico-rino-falángico tipo II (Langer-Giedion)	8q24.11-q24.13	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS		**381**	**1,770**

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

tida por el grupo de casos en los que hay algún familiar con la misma afectación. Esta distribución se puede interpretar como resultado del impacto de las IVEs, que en aquellas familias en las que ya hay algún caso afectado, podrían estar teniendo una menor influencia (debido a que al conocer la evolución favorable de muchos de estos síndromes, podría haber una menor tendencia a interrumpir la gestación si se detectan prenatalmente). Por otra parte, también hay una cierta proporción de familias en las que el propósito es el primer caso diagnosticado, y a partir de ese diagnóstico se han ido identificando otros parientes afectados, por lo que en estas familias el impacto de las IVEs no es especialmente importante, puesto que en los controles prenatales no se hizo un despistaje especial de la patología en cuestión.

La **Tabla 5** incluye los 83 síndromes de herencia autosómica recesiva diagnosticados en 294 niños en el ECEMC. Entre dichos síndromes, teniendo en cuenta que la prevalencia registrada en el ECEMC es una estimación mínima de su frecuencia real, los más comunes son el síndrome adrenogenital (diagnosticado en 37 casos, dando una prevalencia de 0,172 por cada 10.000 nacimientos), la poliquistosis renal infantil, el síndrome de Meckel-Gruber, y el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, mientras que el resto de los síndromes de herencia autosómica recesiva tienen una prevalencia inferior a 0,05 por 10.000 recién nacidos. Al igual que para los síndromes autosómicos dominantes, en la **Gráfica 5** se ha representado la distribución quinquenal de la frecuencia de los síndromes autosómicos recesivos en el

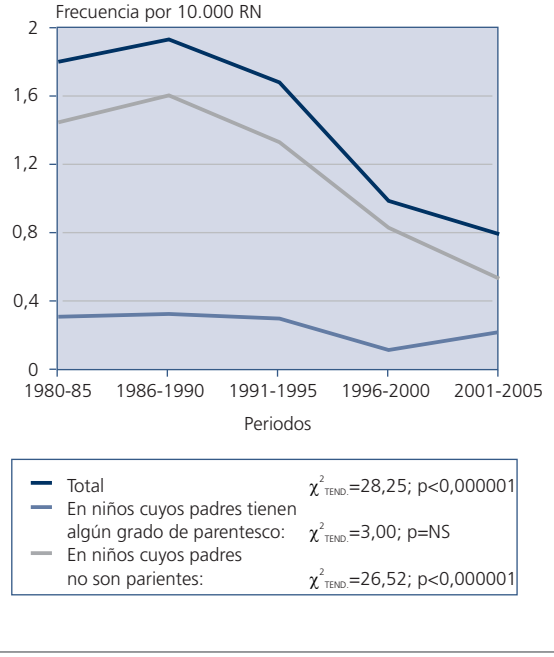
ECEMC. En ella figura tanto la distribución del total de casos con este tipo de síndromes, como la de los casos en los que además de presentar alguno de tales síndromes había consanguinidad entre los padres (dado que ésta es una variable claramente asociada a las patologías recesivas), y la distribución de los casos con síndromes recesivos sin que exista consanguinidad entre los padres. Se puede apreciar el descenso estadísticamente significativo que ha experimentado la frecuencia global de estos síndromes (seguramente como consecuencia del impacto de las IVEs). Sin embargo, dicho descenso no se observa en el grupo en el que existe parentesco entre los padres, y éste puede ser un dato importante a tener en cuenta a la hora de informar a determinados sectores de la población, y en concreto a ciertos grupos étnicos o de inmigrantes en los que las uniones consanguíneas son más frecuentes, acerca de los riesgos que éstas conllevan en lo que respecta a los defectos congénitos.

En la **Tabla 6** se muestran los 74 síndromes con "otras etiologías génicas" (diferentes de las autosómicas, dominante y recesiva, ya comentadas), que han sido diagnosticados en el ECEMC en 381 recién nacidos. Este grupo de síndromes engloba los ligados al cromosoma X, los de *imprinting* genómico, los de secuencias repetitivas de ADN, los de gen contiguo-microdeleción, y los diversos cuadros de etiología génica en los que no se ha llegado a determinar el tipo de herencia. El total de 381 niños con este tipo de síndromes no coincide con los 379 obtenidos al sumar los datos correspondientes en la Tabla 1, porque dos de los casos incluidos en la Tabla 6 tenían alteraciones cromosómicas estructurales visibles con microscopía óptica que dieron lugar, en uno de los casos a una deleción en la región crítica para el síndrome de Prader-Willi, y en el otro caso a una duplicación del gen del síndrome de Miller-Dieker, estando ambos incluidos en la Tabla 1 dentro del grupo de origen cromosómico.

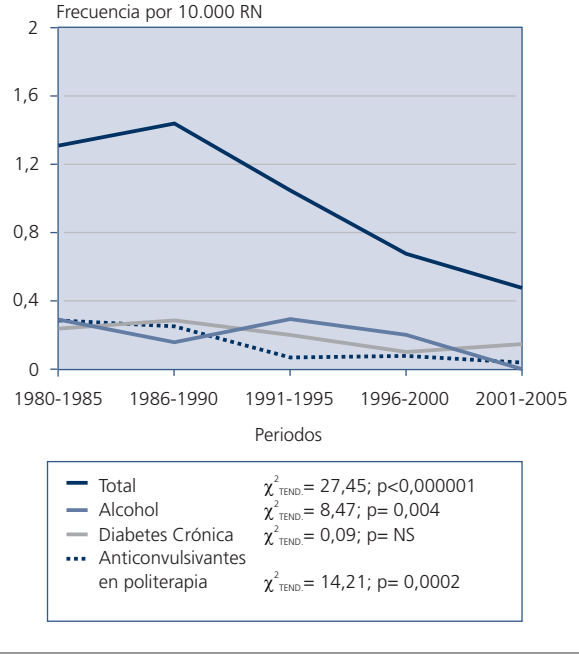
En la **Tabla 7** figuran los 20 síndromes o entidades de etiología desconocida diagnosticados en un total de 89 recién nacidos registrados en el ECEMC en este período.

La **Tabla 8** incluye los 199 casos con las diversas embriofetopatías identificadas en el ECEMC y sus respectivas prevalencias mínimas al nacimiento. Las más frecuentes son la embrio-fetopatía por diabetes crónica materna, la causada por la ingestión materna de bebidas alcohólicas (con una frecuencia muy similar a la anterior), la producida por tratamiento materno con anticonvulsivantes en politerapia, la causada por ácido valproico y la relacionada con diabetes gestacional, teniendo el resto una frecuencia inferior a 0,05

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



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



BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

TABLA 7

SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980-2005)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	*Nº.*	*Por 10.000*
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn	--	27	0,125
Síndrome FFU ("femoral, fibular, ulnar defects")	--	15	0,070
Cutis marmorata telangiectásica congénita (Síndrome de Van Lohuizen)	--	7	0,033
Artrogriposis múltiple congénita	--	6	0,028
Hipoquinesia inespecífica de tipo no determinado	--	6	0,028
Enanismo de tipo no determinado sin evidencia de displasia esquelética	--	5	0,023
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium	--	4	0,019
Artrogriposis múltiple congénita por amioplasia	--	4	0,019
Síndrome de sobrecrecimiento asimétrico de tipo no determinado	--	4	0,019
DK focomelia	--	1	0,005
Pseudotrisomía 13	--	1	0,005
Síndrome de Barber-Say	--	1	0,005
Síndrome de Cayler sin microdeleción en región 22q11.2	--	1	0,005
Síndrome de fusión esplenogonadal	--	1	0,005
Síndrome de macrocefalia-cutis marmorata telangiectásica congénita	--	1	0,005
Síndrome de Marshall-Smith	--	1	0,005
Síndrome de Piepkorn	--	1	0,005
Síndrome de Proteus	--	1	0,005
Síndrome de Sturge-Weber	--	1	0,005
Síndrome FH-UF ("femoral hypoplasia - unusual face")	--	1	0,005
TOTAL DE SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA		**89**	**0,413**

por 10.000. Merece destacar que la embriofetopatía por alcohol tiene una frecuencia similar a la de la embriofetopatía más prevalente, que es la producida por diabetes crónica materna, pero a diferencia de esta última, la ocasionada por la ingestión de alcohol por la madre se puede prevenir en el 100% de los casos. En la **Gráfica 6** se ha representado la distribución quinquenal de la prevalencia global de las embriofetopatías, así como la de las 3 más frecuentes. En ella se aprecia que la frecuencia global ha disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, compartiendo dicha tendencia la embriofetopatía por alcohol y la producida por anticonvulsivantes en politerapia. Esta evolución puede ser reflejo del impacto de las IVEs realizadas tras la exposición a un factor de riesgo reconocido, y quizá también del mayor conocimiento de la población acerca de los riesgos para el embarazo derivados de la exposición a factores como el alcohol. Eso es lo que parecen indicar los resultados de un trabajo realizado sobre los datos del ECEMC [Martínez-Frías y cols., 2003], en el que se constató un descenso progresivo en el consumo de cantidades elevadas de alcohol por las mujeres embarazadas en España en las dos últimas décadas (más notable en los grupos de mayor nivel cultural materno, e inapreciable en madres con alcoholismo crónico). Sin embargo, el consumo de cantidades más bajas de alcohol no ha seguido esa evolución, quizá como consecuencia de un efecto no deseado de las campañas que hablan de su efecto cardiosaludable. Es importante señalar que dosis bajas de alcohol también pueden incrementar el riesgo para defectos congénitos [Martínez-Frías y cols., 2004]. El hecho de que la frecuencia de la embriofetopatía por diabetes crónica no haya disminuido significativamente a lo largo del tiempo, pone de manifiesto la necesidad de establecer un mayor/mejor control médico de esta enfermedad, al menos en mujeres que planifiquen un embarazo.

3. Análisis por sistemas afectados

Para finalizar, se incluye en la **Tabla 9** la distribución de los 34.066 recién nacidos con defectos, según el sistema orgánico o área afectados. Dicha distribución se ha hecho por una parte para el período basal (1980-85), y por otra para el período posterior. Los distintos sistemas/áreas han sido ordenados por frecuencia decreciente según los datos registrados en el último período. El sistema más fre-

TABLA 8

EMBRIOFETOPATIAS POR 10.000 RN (1980-2005)

	Nº.	*Por 10.000*
Embriofetopatía por diabetes crónica	40	0,186
Embriofetopatía por alcohol	39	0,181
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia)	28	0,130
Embriofetopatía por ácido valproico	26	0,121
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?)	11	0,051
Embriofetopatía por citomegalovirus	8	0,037
Embriofetopatía por rubeola	8	0,037
Embriofetopatía por sífilis (lúes)	6	0,028
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	4	0,019
Embriofetopatía por infección connatal de tipo no determinado	4	0,019
Embriofetopatía por toxoplasma	4	0,019
Embriofetopatía por carbamazepina	3	0,014
Embriofetopatía por difenilhidantoína	3	0,014
Embriofetopatía por mezcla de alcohol, drogas y otros hábitos tóxicos, incluyendo tabaco	3	0,014
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas	3	0,014
Embriofetopatía por carbimazol	2	0,009
Bocio congénito por tratamiento antitiroideo	1	0,005
Embriofetopatía por alcohol y sífilis	1	0,005
Embriofetopatía por ergotamina	1	0,005
Embriofetopatía por hipertermia	1	0,005
Embriofetopatía por litio	1	0,005
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con cido valproico y fenobarbital	1	0,005
Embriofetopatía por yoduros	1	0,005
Fetopatia por lupus	1	0,005
TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS	**199**	**0,925**

TABLA 9

DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR SISTEMAS AFECTADOS

	1980-1985		*1986-2005*	
SISTEMA / ÁREA	*Nº.*	*%*	*Nº.*	*%*
Musculoesquelético	5181	61,04	13500	52,78
Sistema Nervioso	2167	25,53	6634	25,94
Reproductor	1027	12,10	3864	15,11
Circulatorio	347	4,09	2999	11,72
Excretor	243	2,86	1797	7,03
Digestivo	376	4,43	1440	5,63
Respiratorio	254	2,99	1082	4,23
Metabolismo y Endocrino	94	1,11	435	1,70
Total R.N. con D.C.	**8488**	**100.-**	**25578**	**100.-**

cuentemente afectado es el músculo-esquelético, seguido del sistema nervioso, el reproductor, circulatorio, excretor y digestivo, mientras que el resto de sistemas o áreas se encuentran alterados en menos de un 5% de los recién nacidos con defectos congénitos. En cuanto a la evolución temporal del porcentaje de afectación de unos y otros sistemas, viene determinada por las posibilidades de detección en cada período, y por la realización de IVEs tras la detección de alteraciones en el feto, que a su vez está influida por la capacidad para detectar alteraciones intraútero.

Comentarios

En el título de este capítulo, se hace alusión a la integración de los aspectos clínicos en el análisis epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC, que fue la idea puesta en marcha desde la creación del Programa, considerando que ése era el abordaje correcto y que mayor proyección de futuro podía tener. Sin embargo, fue en realidad una apuesta por una opción que podría no haber sido tan importante, ya que en aquellos momentos, ni siquiera se podían intuir algunos de los caminos por los que iba a discurrir la investigación sobre los defectos congénitos, ni el incremento exponencial de los conocimientos en el área de la biología del desarrollo y la genética, fundamentalmente. Solamente se trataba de iniciar un sistema que, como ocurrió con la tabla periódica de los elementos químicos, permitiera su adaptación al futuro. En la segunda parte del encabezamiento de este capítulo, se plasma precisamente lo que ha sido y continúa siendo un largo proceso de adaptación a un camino que no estaba previamente trazado, sino que había que ir afianzando sobre los resultados obtenidos. Parte de aquel futuro está aquí, y el ECEMC ha ido asumiendo el reto de afrontarlo de acuerdo con la realidad de cada momento. Desde que en el año 2003 finalizara el Proyecto Genoma Humano, se han ido creando expectativas en relación con la aplicación de sus resultados a la prevención y tratamiento de patologías como los defectos congénitos. Sin embargo, ésta es una meta pendiente de alcanzar. Aún así, cada vez parece más claro que la integración de la Genómica en la investigación en Salud Pública, será uno de los retos más importantes en los sistemas sanitarios, de modo que se puedan elaborar planes basados en la evidencia para mejorar la salud de la población [Brand y cols., 2006]. Según la HuGE-Net [2006], el 1 de marzo de 2006 había 20.272 publicaciones en su base de datos en relación con 2.252 genes que afectan a 2.406 problemas de salud, y sobre 743 factores que interactúan con los mismos. Pero aún no están claras las implicaciones que tienen muchas de esas publicacio-

nes en la salud de la población. Lo que se necesita conocer es la prevalencia poblacional de multitud de variantes genéticas implicadas en el desarrollo prenatal, y compararla con la prevalencia y características epidemiológicas de los defectos congénitos, conocer la magnitud del riesgo asociado a cada una de las variantes, su contribución a la ocurrencia de las diversas anomalías en diferentes poblaciones, las interacciones entre genes, y entre genes y ambiente, así como la validez de las pruebas genéticas para poder predecir el riesgo [Khoury, 2005]. Lo que se espera es que todo ese conocimiento, pueda contribuir a identificar los factores ambientales susceptibles de ser modificados para disminuir dicho riesgo [Smith y cols., 2006]. Pero para ello es necesario disponer de algún sistema que permita el análisis global de todos esos conocimientos, y eso sólo se podrá afrontar cuando pueda ser incorporado a un sistema de codificación múltiple. Además, intuyendo todo lo anteriormente expuesto, en el ECEMC se puso en marcha hace algunos años un banco de muestras biológicas de los niños con defectos congénitos. Del estudio de dichas muestras, y combinando así los hallazgos clínicos, epidemiológicos, genéticos y moleculares, se espera poder avanzar en las posibilidades de conocer las causas de los defectos congénitos para poder prevenirlos.

Referencias

Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2004): Aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V(3):25-43.

Brand A, Schroder P, Brand H, Zimmer R (2006): Getting ready for the future: Integration of genomics into public health research, policy and practice in Europe and globally. Community Genet 9(1):67-71.

HuGENet (Human Genome Epidemiology Network) (acceso en marzo de 2006): http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/default.htm

Khoury MJ (2005): The integration of genomics into paediatric and perinatal epidemiology: guidelines for submitting human genome epidemiology (HuGE) reviews. Paediatr Perinat Ep 19:178-180.

Khoury MJ, Botto L, Mastroiacovo P, Skjaerven R, Castilla E, Erickson JD (1994): Monitoring for multiple congenital anomalies: an international perspective. Epidemiol Rev 16:335-350.

Martínez-Frías ML (1996): Bases de la Dismorfología (alteraciones de la morfogénesis): Conceptos actuales y definiciones. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol IV,1:13-18.

Martínez-Frías ML (2003): Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid.

Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, Gayá F (1991): Value of clinical analysis in epidemiological research: The Spanish Registry experience. Am J Med Genet 41:192-195.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Urioste M, Egüés J, López Soler JA (1993): Short rib-polydactyly syndrome (SRPS) with anencephaly and other central nervous system anomalies: A new type of SRPS or a more severe expression of a known SRPS entity? Am J Med Genet 47:782-787.

Martínez-Frías ML, Urioste M (1994): Segmentation anomalies of the vertebras and ribs: A developmental field defect: Epidemiologic evidence. Am J Med Genet 49:36-44.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Frías JL (1999): Analysis of deformations in 26,810 consecutive infants with congenital defect. Am J Med Genet 84:365-368.

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.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2002): Defecto de zona de desarrollo primaria del esqueleto axial (síndrome de Jarcho-Levin, "fenotipo Jarcho-Levin"). Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V (1):2-8.

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

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2004): Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. Birth Defects Res Part A 70:194-200.

Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. Am J Med Genet 76:291-296.

OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man): http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim (acceso en Junio de 2006)

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.

Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, Lin AE, Keppler-Noreuil KM, Moore CA (2003). Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol 67:193-201.

Smith GD, Gwinn M, Ebrahim S, Palmer LJ, Khoury MJ (2006): Editorial Statement: Make it HuGE: human genome epidemiology reviews, population health, and the IJE. Int J Epidemiol 35:507-510.

SÍNDROMES MUY POCO FRECUENTES

L. Cuevas[1], J.M. Barcia Ruiz[2], J.A. López Soler[3], V. Félix Rodríguez[4], A. Sanchis Calvo[5], P. Aparicio Lozano[6], I. Arroyo Carrera[7], A. Ayala Garcés[8], M.C. Conde Nieto[9], J. Egüés Jimeno[10], M.M. García González[11], J. Rosal Roig[12], S. Vázquez García[13], E. Zuazo Zamalloa[14], J. Mendioroz[1], E. Bermejo[1] y M.L. Martínez-Frías[1,15].

[1]ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Madrid. [2]Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Margarita (Cabra) [C. de Andalucía]. [3]Servicio de Pediatría, Hospital Rafael Méndez (Lorca) [Región de Murcia].[4]Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud (Toledo) [C. de Castilla-La Mancha]. [5]Servicio de Pediatría, Hospital Doctor Peset (Valencia) [C. Valenciana]. [6]Servicio de Pediatría, Hospital "General Yagüe" (Burgos) [C. de Castilla-León]. [7]Servicio de Pediatría, Hospital General San Pedro de Alcántara (Cáceres) [C. de Extremadura]. [8]Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) [C. de Madrid]. [9]Servicio de Pediatría, Hospital General (Segovia) [C. de Castilla-León]. [10]Servicio de Neonatología, Hospital Virgen del Camino (Pamplona) [C. de Navarra]. [11]Servicio de Pediatría, Hospital Comarcal (Figueres) [C. de Cataluña]. [12]Servicio de Pediatría, Hospital "Verge de La Cinta" (Tortosa) [C. de Cataluña]. [13]Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario (Albacete) [C. de Castilla-La Mancha]. [14]Servicio de Pediatría, Hospital de Zumárraga (Guipúzcoa) [País Vasco]. [15]Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Summary

Since the year 2002, this Section of the *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*, is dedicated to dysmorphology, cytogenetics and clinical analysis of congenital anomalies, and includes a chapter on syndromes with very low frequency. The aim of this chapter is to summarize the most important characteristics, the etiology, and the mechanisms involved in the selected syndromes.

The low frequency of these syndromes, together with their probable decreasing birth prevalence due to the impact of prenatal diagnosis, imply that pediatricians and other health professionals would have less opportunity to know their clinical characteristics. This circumstance together with the overlapping of the clinical features among some of the syndromes, make difficult to perform an early diagnosis, which is important for genetic counselling, and to provide the most suitable treatment to each pacient. The syndromes included are: Aarskog, Freeman-Sheldon, Cleidocranial dysplasia, Noonan, Cardio-Facio-Cutaneous and Costello. In addition, a short summary about the differential diagnosis among Noonan, Cardio-Facio-Cutaneous and Costello syndromes is also included.

Introducción

Desde el año 2002, esta Sección del *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*, está dedicada a la dismorfología, citogenética y análisis clínico de las anomalías congénitas, e incluye un capítulo sobre síndromes muy poco frecuentes. El objetivo de este capítulo es resumir las características más importantes, la etiología y los mecanismos implicados en los síndromes seleccionados.

La baja frecuencia de estos síndromes y el probable descenso de su prevalencia neonatal debido al impacto del diagnóstico prenatal, implica que los pediatras y otros profesionales de la salud van a tener menor oportunidad de conocer sus características. Esta circunstancia junto con el solapamiento que existe entre los fenotipos de algunos de estos síndromes, hacen que sea difícil llevar a cabo un diagnóstico precoz, que es muy importante para el asesoramiento genético, y el correspondiente tratamiento óptimo para cada paciente. Los síndromes incluidos en este número del Boletín son: Aarskog, Freeman-Sheldon, displasia cleidocraneal, Noonan, Cardio-Facio-Cutáneo y Costello. Asimismo, también se incluye un breve resumen sobre el diagnóstico diferencial entre el síndrome de Noonan, el Cardio-Facio-Cutáneo y el Costello.

FIGURA 1
SÍNDROME DE AARSKOG. [OMIM: 305400]

Frecuencia en el ECEMC:
1 / 2.310.551 RNV
0,04 por 100.000 RNV

El síndrome de Aarskog, también denominado displasia faciogenital, se caracteriza por presentar estatura corta, dismorfia facial, alteraciones de manos y pies, y anomalías de genitales. Las *anomalías craneofaciales* más destacables son la línea frontal de implantación del pelo en "pico de viuda", orejas pequeñas y despegadas en su parte superior, que está ligeramente doblada, hipertelorismo, hendiduras palpebrales antimongoloides, ptosis, puente nasal ancho, nariz pequeña con narinas antevertidas, e hipoplasia maxilar. Las *alteraciones de las extremidades* típicas son: manos cortas y anchas con braquidactilia, laxitud articular interfalángica, clinodactilia del 5º dedo de manos con pliegue único de flexión, pliegue simiesco, membrana interdigital leve, y pies pequeños y planos. El tronco es largo en relación a las extremidades, y la mayoría de los afectados presentan una estatura por debajo del percentil 3. El *defecto genital* característico es el escroto "en bufanda", y también presentan criptorquidia. Además se ha descrito hernia inguinal, y es muy típico el ombligo prominente sobre un área deprimida circundante. La mayoría de los pacientes con el síndrome de Aarskog tienen inteligencia normal o en el límite, pero algunos tienen retraso mental (leve a moderado). Ocasionalmente se observan trastornos del comportamiento y problemas de aprendizaje.

El síndrome de Aarskog tiene herencia recesiva ligada al cromosoma X, afecta a los varones (que siempre expresan la enfermedad y transmiten el gen a sus hijas, pero nunca a sus hijos), aunque las mujeres pueden presentar manifestaciones mínimas. El gen responsable es el FGD1, localizado en la región Xp11.21, y parece que mutaciones en este gen dan lugar a alteraciones en la actina del citoesqueleto, y en la organización y morfogénesis celular.

Se han publicado alrededor de 150 casos. En el ECEMC se ha diagnosticado únicamente 1 caso de Aarskog entre 2.310.551 RNV, dado que las manifestaciones del síndrome pueden ser muy elusivas al nacimiento.

FIGURA 2
SÍNDROME DE FREEMAN-SHELDON. [OMIM: 193700]

Frecuencia en el ECEMC:
3/2.310.551 RNV
0,13 por 100.000 RNV

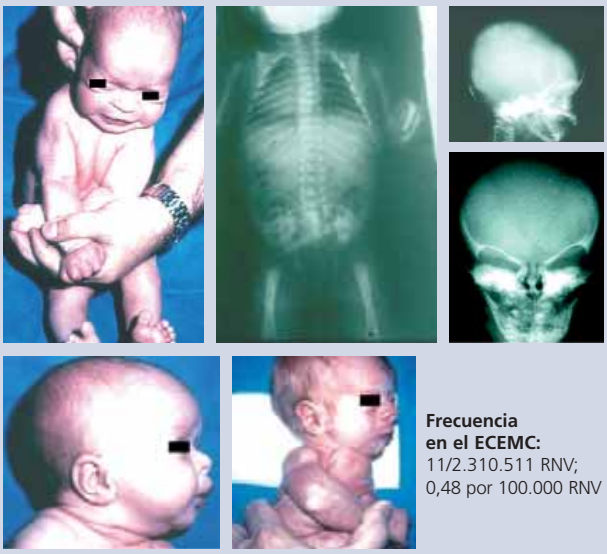
El síndrome de Freeman-Sheldon es un trastorno genético poco frecuente que se caracteriza, principalmente, por presentar lo que se denomina "boca silbante" con microstomía y filtrum largo, camptodactilia con desviación cubital de dedos y pies equinovaros. Forma parte del grupo nosológico de artrogriposis distales (es el tipo AD2A). Las contracturas de miembros son muy similares a las de la artrogriposis distal tipo A1 (ADA1), pero el Freeman-Sheldon presenta además braquicefalia, cuello corto, y rasgos faciales típicos que incluyen, cara aplanada con pómulos prominentes, ojos hundidos con arcos supraciliares marcados, hipertelorismo, hendiduras palpebrales antimongoloides, blefarofimosis y ptosis, nariz pequeña (alas nasales hipoplásicas y triangulares con apariencia de coloboma nasal), pliegues nasolabiales pronunciados, labios fruncidos en forma de silbido, hoyuelo en forma de H sobre la barbilla, micrognatia, hipoplasia de lengua y paladar ojival. Entre los *defectos de extremidades* se han descrito el pulgar adducto y la hipoplasia o ausencia de pliegues de flexión en manos, contracturas en tobillos, pies y dedos y calcaneovalgo. Otras anomalías que distinguen al Freeman-Sheldon son cifoescoliosis, pterigium del cuello y axilar, hernia inguinal, estrabismo, sordera, dientes apiñados, retraso del crecimiento y en algunos casos hay retraso mental. Debido a la microstomía y a la contracción de los músculos orales, estos pacientes padecen disfagia. Existe riesgo de muerte precoz por dificultad respiratoria y neumonía aspiratoria. Además, con el uso de anestésicos e inductores de la anestesia se ha descrito rigidez muscular e hipertermia maligna.

La herencia del síndrome de Freeman-Sheldon es autosómica dominante, pero hay evidencia de una forma autosómica recesiva con complicaciones neurológicas. Es importante tener en cuenta ambas posibilidades para ofrecer un adecuado asesoramiento genético. El gen responsable se localiza en la región 17p13.1. Estudios recientes apuntan como causa del Freeman-Sheldon mutaciones en el gen MYH3, que codifica para las miosinas, proteínas que constituyen las fibras musculares e intervienen en la contracción muscular.

Se han publicado alrededor de 75 casos. En el ECEMC se han registrado 3 entre 2.310.551 RNV, lo que equivale a una prevalencia mínima de 1 por cada 770.184 RNV.

FIGURA 3

DISPLASIA CLEIDOCRANEAL. [OMIM: 119600]



Frecuencia en el ECEMC:
11/2.310.511 RNV;
0,48 por 100.000 RNV

La Displasia Cleido-craneal es un trastorno poco frecuente del esqueleto y se caracteriza por déficit de osificación y del cierre de las suturas craneales, con persistencia y aumento de las fontanelas (a menudo no se llegan a cerrar), sutura metópica amplia-abierta (formando un surco entre ambos frontales), y agenesia o hipoplasia de clavículas. Presenta otras características destacables como estatura moderadamente baja, braquicefalia, hipoplasia mediofacial y anomalías de la dentición que incluyen maloclusión, retraso de la caída de los primeros dientes, dientes supernumerarios y apiñados. La agenesia o hipoplasia de clavículas dan el aspecto típico de hombros estrechos y caídos, con posibilidad de aproximar ambos hacia la línea media. También se han descrito anomalías en manos, como braquidactilia con pseudoepífisis en la base de metacarpianos, 2º metacarpiano largo, hipoplasia de falanges distales y pulgares cortos y anchos; en los pies, metatarsianos y falanges medias de los dedos 3º al 5º cortas, y las distales en forma de huso. También se asocia escoliosis, costillas cervicales, hipoplasia de la escápula, tórax estrecho en forma de cono, hipoplasia de las alas iliacas y fallo de fusión de la sínfisis púbica. Con menor frecuencia se observa paladar ojival, fisura del paladar, sordera conductiva e infecciones recurrentes de oído, y retraso motor. El desarrollo mental es normal, aunque hay casos con retraso leve.

La displasia cleido-craneal se hereda de forma autosómica dominante. Hay casos de hermanos, hijos de padres no afectados, probablemente por mosaicismo en la línea germinal. El diagnóstico prenatal es posible mediante ecografía y estudio molecular de la mutación del gen RUNX2 (CBFA1) que codifica para el factor transcriptor específico Osf2/Cbfa1, regulador de la diferenciación de los osteoblastos y la morfogénesis del esqueleto, y localizado en la región 6p21. Esta mutación se identifica en el 60-70% de los individuos afectados.

En el ECEMC, hay 11 casos entre 2.310.551 RNV (1 por cada 210.050 nacidos vivos). Esta frecuencia es superior a la referida en la literatura médica (1/1.000.000), posiblemente como resultado de la buena definición clínica de los casos en el ECEMC.

FIGURA 4

SÍNDROME DE NOONAN. [OMIM: 163950]

Frecuencia en el ECEMC:
4/2.310.551 RNV
0,17 por 100.000 RNV

Se caracteriza por presentar cariotipo normal y manifestaciones clínicas similares a las del síndrome de Turner, con estatura baja, cuello corto y ensanchado con piel redundante, implantación baja de la línea posterior del pelo, tórax ancho, pectus carinatum superior y pectus excavatum inferior -dando la apariencia de mamilas bajas-, cardiopatía, criptorquidia en varones y una *apariencia facial* característica (hipertelorismo, fisuras palpebrales antimongoloides, ptosis, ojos prominentes con párpados gruesos, filtrum con surco profundo, picos del vermilion anchos y marcados, micrognatia y orejas de implantación baja y rotadas con hélix redundante). Los *defectos cardiacos* más frecuentes son la estenosis y/o displasia de la válvula pulmonar y la miocardiopatía hipertrófica, y con menor frecuencia defectos del septo ventricular y auricular, estenosis de las ramas de la arteria pulmonar, y tetralogía de Fallot. Además presenta *alteraciones ectodérmicas*, como manchas café con leche y nevus pigmentado. Se han descrito también problemas de alimentación, cúbito valgo, linfedemas en manos y pies, alteraciones de la coagulación, anomalías oculares, sordera, hepatoesplenomegalia, hipertermia maligna, enfermedades mieloproliferativas y retraso de la edad ósea. Algunos pacientes presentan retraso mental leve. Los niveles de hormona de crecimiento suelen ser normales, y algunos casos presentan un ligero incremento de somatomedina. El tratamiento con hormona del crecimiento parece aumentar la velocidad de crecimiento, al menos durante los 3 primeros años, pero muy pocos casos logran alcanzar la estatura normal de adulto. En algunos pacientes tratados la edad ósea evoluciona desproporcionadamente. Por ello, hay quien sólo recomienda la administración de esta hormona si existe una deficiencia de la misma.

El Síndrome de Noonan se hereda de forma autosómica dominante. El único gen que se ha identificado en el 50% de los afectados es el PTPN11, que se localiza en la región 12p24.1 y codifica la proteína tirosina fosfatasa no receptora *SHP-2*, cuya función es clave en diversos procesos del desarrollo, e interviene en la modulación de la proliferación, diferenciación, migración y apoptosis celular.

La frecuencia de este síndrome se estima entre 1/1.000 y 1/2.500 nacimientos, aunque está claramente infradiagnosticado en los niños recién nacidos. En el ECEMC se han registrado 4 casos entre 2.310.551 RNV.

FIGURA 5

SÍNDROME CARDIO-FACIO-CUTÁNEO (CFC). [OMIM: 115150]

Frecuencia en el ECEMC:
1/2.310.551 RNV
0,04 por 100.000 RNV

En 1986, Reynolds describió los primeros casos del síndrome CFC, definido por las siguientes características: alteraciones craneofaciales, cardiopatía, anomalías ectodérmicas, retraso del crecimiento y deficiencia mental. Entre las *características craneofaciales* destaca la macrocefalia con frente alta y cuadrada, constricción bitemporal, orejas en rotación posterior con hélix prominente, hipoplasia de arcos supraorbitarios, ausencia o hipoplasia de cejas, ptosis, hendiduras palpebrales antimongoloides y fisura del paladar blando. Entre los *defectos cardiacos* se observa estenosis pulmonar, defectos del septo auricular y ventricular, y miocardiopatía hipertrófica. Las *anomalías ectodérmicas* más relevantes son: pelo ralo, tosco y rizado con escaso crecimiento, piel seca con placas de hiperqueratosis (especialmente en superficies extensoras de extremidades), incluso ictiosis generalizada, queratosis pilaris, dermatitis seborreica, piel laxa, acantosis nigricans, angiomas, nevus, manchas café con leche y áreas hipo e hiperpigmentadas. Presentan un importante retraso del crecimiento postnatal, retraso mental moderado o grave, con retraso del lenguaje, y algunos afectados padecen autismo. También se han descrito deformidad del tórax, hernia umbilical y hernia inguinal, alteraciones neurológicas, problemas de alimentación, disfunción gastrointestinal, y leucemia linfoblástica aguda.

La herencia del síndrome Cardio-Facio-Cutáneo es autosómica dominante, siendo la mayoría de los casos esporádicos. La base molecular no se conoce todavía. No obstante, estudios recientes han identificado mutaciones engenes localizados en la región 7q34 en algunos pacientes con CFC. Tales genes son: KRAS, BRAF, MEK1 y MEK 2. Estos se relacionan con la ruta RAS-MAPK, una de las más importantes de transducción de señales celulares que controlan diferentes actividades como la proliferación, diferenciación, adhesión, migración y apoptosis celular. Aunque todavía quedan por determinar los mecanismos que los producen, los hallazgos sugieren que la activación de la ruta RAS-MAPK podría ser el mecanismo esencial común al síndrome de Noonan, CFC y al Costello.

En el ECEMC se ha diagnosticado únicamente 1 caso de CFC entre 2.310.551 RNV, lo que representa una frecuencia mínima del síndrome en nuestra población, probablemente debido a la dificultad de su diagnóstico al nacimiento, siendo muy importante por ello conocer la evolución del paciente.

FIGURA 6

SÍNDROME DE COSTELLO. [OMIM: 218040]

Frecuencia en el ECEMC:
Indeterminada.
En la literatura se han descrito de 150 a 200 casos.

En 1971 Costello describió un síndrome caracterizado por estatura baja, retraso mental, rasgos faciales toscos, cardiopatía, anomalías ectodérmicas, alteraciones músculo-esqueléticas, y alto riesgo de desarrollar tumores. Las *características craneofaciales* más notables son macrocefalia relativa, cuello corto, implantación baja de las orejas, con lóbulos grandes y gruesos, hirsutismo en frente, narinas anchas, y macrostomía con labios gruesos. El *defecto cardiaco* más típico es la miocardiopatía hipertrófica. Entre las *anomalías dérmicas* se observa pelo rizado, fino y ralo, piel laxa con acantosis nigricans, con redundancia en cuello, manos y pies, hiperqueratosis en palmas y plantas con pliegues profundos, y papilomas perinasales, periorales y perianales, que pueden aparecer tardíamente. Entre las *anomalías esqueléticas* se observa deformidad del tórax, deformidad de pies, rigidez del tendón de Aquiles, falanges anchas, dedos hiperextensibles, y retraso de la edad ósea. Además se ha descrito linfedema, disfagia, reflujo gastroesofágico, peso elevado al nacimiento, retraso grave del crecimiento postnatal, déficit de hormona del crecimiento, alteraciones del metabolismo de la glucosa, retraso de la pubertad y osteoporosis. Es muy importante tener en cuenta el alto riesgo de desarrollar tumores, por lo general benignos, aunque hay casos con tumores malignos (rabdomiosarcoma, neuroblastomas y carcinoma de vejiga). Es recomendable, por tanto, hacer un seguimiento periódico mediante ecografía abdominal. Los pacientes con síndrome de Costello pueden presentar retraso mental entre moderado y grave (CI: 57 ± 12.5).

Se ha considerado que la herencia del síndrome es autosómica recesiva. Sin embargo, la evidencia molecular de una mutación heterocigota del gen HRAS, localizado en la región 11p15.5, apoya la hipótesis de la herencia autosómica dominante, y el mosaicismo gonadal en los casos de hermanos afectados y padres sanos. Este gen participa en la codificación de las proteínas 21-kD, también denominadas *proteínas p21*, que intervienen en el control del crecimiento y división celular. Las mutaciones del HRAS son muy frecuentes y se han encontrado en diferentes tipos de cáncer.

En la literatura médica se han descrito de 150 a 200 casos. En el ECEMC no se ha registrado aún ningún caso, ya que las manifestaciones más evidentes para su diagnóstico aparecen en etapas posteriores al nacimiento.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL (NOONAN *vs.* CFC *vs.* COSTELLO).

Ha habido una gran controversia sobre la posibilidad de que estos tres síndromes, y más especialmente el Noonan y el CFC, fueran entidades diferentes, variantes alélicas de un síndrome, un síndrome de genes contiguos, o incluso si se trataba de fenotipos diferentes de un mismo genotipo. En la actualidad, la evidencia molecular sugiere que son tres síndromes genéticos diferentes. En la siguiente tabla se muestran algunas de las diferencias clínicas más notables entre estos síndromes.

	SÍNDROMES		
Anomalía/alteración	***Noonan***	***CFC***	***Costello***
Retraso mental	24-35%(leve)	94,6%(moderado-grave)	83,8%(moderado-grave)
Alteraciones Craneofaciales más típicas	Hipertelorismo, ptosis, párpados gruesos, surco filtrum profundo, picos vermilion anchos	Macrocefalia, frente alta/cuadrada, constricción bitemporal, hipoplasia de arcos supraorbitarios	Macrocefalia, cara tosca, macrostomía y labios gruesos, orejas con lóbulos prominentes
Cardiopatía	50-66%	80,4%	51,5%
Estenosis pumonar	++	++	+
Miocardiopatía hipertrófica	+	+	++
Anomalías ectodérmicas	27-35%	100%	100%
Pelo escaso y fino	-	++	+
Escaso crecimiento del pelo	-	+	-
Cejas y pestañas escasas	-	+	-
Piel seca/eczemas/ictiosis	-	+	-
Hiperqueratosis	-	++	+
Piel laxa /redundante (manos/pies)	-	+	++
Papilomas	-	-	++
Acantosis nigricans	-	+	+
Piel oscura	-	-	+
Manchas café con leche	+	+	-
Nevus pigmentado	+	+	-
Hemangiomas	-	+	-
Otros defectos			
Pectus excavatum	+	-	-
Línea posterior del pelo baja	+	-	-
Rigidez tendón de Aquiles	-	-	+
Localización génica	12p21.1	7q34	11p15.5

(++): Defecto descrito en el síndrome correspondiente muy frecuentemente.
(+): Defecto descrito en el síndrome correspondiente de forma menos frecuente.
(-): Defecto no descrito.

II.
TERATOLOGÍA

ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y OTROS DATOS DEMOGRÁFICOS EN LA POBLACIÓN INMIGRANTE (PERIODO 2000-2004)

E. Rodríguez-Pinilla[1], C. Mejías[1], P. Fernández[1], V. Lucas[1], M.L. Martínez-Frías[1,2] y Grupo de Trabajo del ECEMC[3].

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

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

[3]*Grupo Periférico del ECEMC (en la Sección VIII de este Boletín).*

Summary

Title: Analysis of the use of drugs and other demographic data in the immigrant population (period 2000-2004).

Objective: To detect significant variations in variables related to the care of gestation between the immigrant and autochthonous pregnant women in Spain.

Material and Methods: Data come from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), an ongoing hospital-based case-control study and surveillance system. Collaborating physicians, identify the cases and control infants, and collect the same information in both groups of children (about 312 data) on reproductive and family history, and prenatal exposures. We have analysed the mothers of the control infants of the ECEMC during the period 2000 to 2004.

Results: Of the total of 5,443 control's mothers, 715 were immigrants (13.14%). These immigrant women compared to the Spanish ones, are younger, plan less their pregnancies and realize fewer visits to the gynaecologist during gestation. Regarding to the use of 36 groups of drugs during pregnancy, immigrants consume less vitamins and antianemic preparations (including iron and folic acid) and drugs for thyroid therapy (both thyroid and antithyroid preparations), and more drugs for gynaecological infections and for cardiac therapy.

Conclusions: The results strongly suggest that immigrant women have less medical health control during their pregnancies than autochthonous population. Thus, it is necessary to promote campaigns to inform preventive measures to this population.

Introducción

Según datos procedentes del Instituto Nacional de Estadística (INE) publicados en el año 2004, un 8,4% de la población española es extranjera, y todo apunta a que esta cifra seguirá aumentado de forma exponencial [INE, 2004]. De hecho, en los últimos cinco años la población inmigrante se ha duplicado y datos recientes ponen de manifiesto que aunque el número de inmigrantes de sexo masculino es globalmente superior al de mujeres, el porcentaje de inmigración femenina es cada vez mayor [De la Torre y cols., 2006].

La inmigración por motivos económicos conlleva de manera inherente múltiples factores psicosociales de riesgo para la salud del individuo, a los que hay que añadir las denominadas enfermedades del retorno (importadas, o tropicales) propias de esta población. Además, los fenómenos de inmigración dan lugar a un incremento de determinadas patologías que habían alcanzado frecuencias muy reducidas, incluso en los sectores más marginales de la población autóctona, como la tuberculosis o las enfermedades de trasmisión sexual. Tampoco hemos de olvidar que la población inmigrante puede no sólo traer consigo enfermedades que son propias de sus países de origen, sino que pueden desarrollar nuevas patologías psicosomáticas de difícil diagnóstico [Sánchez Becerra, 2005]. Todas estas situaciones van a adquirir esencial relevancia en las mujeres embarazadas.

Con relación al cuidado del embarazo, la OMS indica que la precocidad del momento en el que se realiza la primera consulta, el número posterior de visitas al ginecólogo y recibir durante el parto una atención médica adecuada, reducen la morbi-mortalidad tanto materna como fetal/neonatal [OMS, 1976]. De hecho, en algunos trabajos sobre recién nacidos de madres inmigrantes, se ha observado una mayor frecuencia de bajo peso al nacimiento, retraso del crecimiento intrauterino y parto prematuro [Roberts y cols., 1992; Hedman, 1995; Imán y Dussault, 1996; Cobas y cols., 1996; English y cols., 1997; Jones y Bond, 1999; Dejin-Karlson y cols., 2004].

En este trabajo hemos analizado el consumo de medicamentos y otras variables potencialmente relacionadas con un mejor cuidado del embarazo, en una muestra de la población de inmigrantes de nuestro país. El objetivo es detec-

tar variaciones significativas con respecto a la población autóctona que nos puedan informar sobre características concretas de la salud y/o atención médica de esta población inmigrante, que pudieran ser de utilidad para el establecimiento de las medidas adecuadas para su control.

Material y Métodos

Hemos utilizado la información contenida en la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Este, es un programa de investigación clínica y epidemiológica sobre defectos congénitos en el hombre, diseñado como un sistema permanente de registro de datos sobre recién nacidos, de base hospitalaria y con recogida retrospectiva de la información de tipo caso-control. Se define como caso, a todo recién nacido que presente algún defecto congénito mayor y/o menor detectable durante los tres primeros días de vida. Por cada caso, se selecciona un control que se define como el siguiente recién nacido a un caso, que sea del mismo sexo, que nazca en el mismo hospital, y que por definición no sea un caso, es decir, no presente defectos congénitos. El mismo médico que identifica el caso y su control, realiza la entrevista con las madres de ambos recién nacidos durante los tres primeros días de hospitalización posteriores al parto. Los protocolos incluyen la recogida de información sobre la exploración clínica del recién nacido, datos demográficos, de las profesiones de los padres, historia familiar, historia reproductiva y antecedentes del embarazo, incluyendo un total de 312 datos.

La utilización de **medicamentos** durante el embarazo se recoge en la entrevista mediante un cuestionario estructurado que incluye una pregunta abierta a la madre sobre si ha tomado algún medicamento durante la gestación, más 14 preguntas cerradas referentes al consumo específico de determinados grupos de fármacos (antibióticos, antieméticos, hormonas, tranquilizantes, anticonvulsivantes, analgésicos, antidiabéticos, hipotensores, antigripales, ácido fólico, otras vitaminas, minerales y hierro, pomadas y otros medicamentos). También hay una pregunta cerrada sobre el consumo en concreto de Aspirina® durante el embarazo. Los datos que se recogen para cada medicamento son el nombre de la especialidad farmacéutica, el momento de la gestación en el que tuvo lugar la exposición, la dosis diaria y la dosis total recibida. Cada medicamento es identificado con su código nacional y su código de la Clasificación Anatómica de Medicamentos (año 2004).

Para este trabajo hemos analizado el periodo comprendido entre los años 2000 y 2004 ambos inclusive, durante el que el ECEMC controló un total de 525.031 recién nacidos vivos, de los que 5.923 presentaron defectos congénitos. Del total de controles correspondientes a estos niños con defectos congénitos (5.561), se excluyeron 118 historias en las que no se especificaba el país de procedencia materna (2,12%). La muestra analizada ha sido pues, de 5.443 recién nacidos controles.

Las variables analizadas han sido, la edad de la madre (en quinquenios), si el propósito fue un embarazo planeado, el número de visitas al tocólogo y el consumo de medicamentos durante la gestación, analizado a nivel de tres dígitos de la Clasificación Anatómica de Medicamentos (sobre un total de 36 subgrupos). En casos concretos en los que se ha requerido una mayor especificación se ha realizado el análisis a nivel de cuatro dígitos.

En cuanto al método estadístico aplicado en el análisis, hemos utilizado el test de homogeneidad (Chi-cuadrado con K-1 grados de libertad) y el Test de la T-Student.

Resultados

Del total de 5.443 recién nacidos controles incluidos en este trabajo, 715 eran hijos de madres extranjeras, lo que supone el 13,14% (LC 95%: 12,19-14,14) del total de madres.

Al analizar la edad de las mujeres, observamos que la distribución por quinquenios de edad (en el momento del parto) entre los dos grupos de madres es muy diferente (χ^2_4= 94,14; p< 0,00000001). Por los límites de confianza de las frecuencias de cada estrato, podemos observar que en las madres extranjeras los porcentajes de mujeres en los dos estratos de edad más jóvenes (hasta los 24 años) son muy superiores a los de las madres españolas, mientras que los porcentajes en los estratos de edades más añosas (de 30 años o más), son más altos en las madres españolas, siendo estas diferencias muy significativas (Tabla 1). A pesar de ello, la media de embarazos por madre es superior en la población inmigrante que en las mujeres españolas (2,17 y 1,80 embarazos de media respectivamente), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (T-Student = 8,48; p<0,0005).

Tanto el porcentaje de embarazos planeados (Tabla 2), como la media del número de visitas al tocólogo durante la gestación (Tabla 3) son significativamente inferiores en las madres de procedencia extranjera (p<0,0000001 y p<0,01 respectivamente).

En la Tabla 4 se muestra la comparación de las cifras de consumo de los 36 grupos de medicamentos estudiados (a nivel de 3 dígitos de la Clasificación Anatómica) según la procedencia de la madre. Sólo en cuatro grupos las diferencias en el consumo entre las madres españolas y las extranjeras son estadísticamente significativas. En dos de ellos, **Antianémicos** (incluye hierro y ácido fólico) y **Terapia Ti-**

roidea, el consumo fue significativamente menor en las mujeres de procedencia extranjera y en los dos restantes, **Cardioterapia** y **Antiinfecciosos Ginecológicos**, el consumo fue significativamente más alto en este grupo de madres.

Comentarios

En este trabajo hemos detectado que el porcentaje de madres inmigrantes es de un 13,14%, cifra que no difiere significativamente de la observada en nuestro país por otros autores [Pérez-Cuadrado y cols., 2004].

La incorporación de población inmigrante que se viene produciendo durante los últimos años en nuestra sociedad, con los consiguientes cambios sociodemográficos que ello conlleva, requiere la realización de estudios destinados a conocer el estado de salud de estos colectivos y de su descendencia. De ahí la importancia de trabajos en los que se analicen variables directamente relacionadas con la calidad o cuidado de la gestación, ya que nos van a permitir establecer las prioridades preventivas y asistenciales sobre la base de datos empíricos de mujeres embarazadas y/o de sus hijos de esta población.

Para ello, en este trabajo se han analizado variables como el porcentaje de embarazos planeados, el número de visitas realizadas al tocólogo o el consumo de medicamentos, que pueden considerarse buenos indicadores del control y/o cuidado de la gestación.

El menor número medio de visitas al tocólogo por parte de la embarazada extranjera en nuestro país, pone de manifiesto, y confirma, los hallazgos observados en estudios realizados en otros países en cuanto a un menor cuidado prenatal en el colectivo de embarazadas inmigrantes [Treacy y cols., 2006; Fuentes-Afflick y cols., 2006]. Asimismo, hemos observado una edad media menor también descrita en la población inmigrante de otros países [Reed y cols., 2005] junto con un mayor número de embarazos por madre. A este respecto hay que destacar que en la población autóctona de nuestro país se ha producido un importante descenso del número de hijos en los últimos años [Martínez-Frías y cols., 2003], mientras que la mayoría de las mujeres inmigrantes provienen de países donde no existen medidas seguras del control del número de hijos.

Las diferencias observadas en el consumo de medicamentos, menos analizadas hasta el momento actual, son también una importante fuente de información sobre el cui-

TABLA 1

DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE MADRES EXTRANJERAS Y MADRES ESPAÑOLAS POR EDAD MATERNA (EN QUINQUENIOS) EN EL MOMENTO DEL PARTO

	MADRES EXTRANJERAS			*MADRES ESPAÑOLAS*		
Grupos de Edad	*Nº*	*%*	*LC 95%*	*Nº*	*%*	*LC 95%*
≤ 19	36	5,06	3,54-7,02	132	2,80	2,34-3,32*
20-24	136	19,13	16,05-22,63	426	9,02	8,19-9,92*
25-29	210	29,54	25,68-33,82	1.330	28,17	26,67-29,72
30-34	206	28,97	25,15-33,22	1.907	40,39	38,59-42,24*
≥ 35	123	17,30	14,38-20,65	927	19,63	18,39-20,94*
TOTAL	711	100		4.722	100	

Chi-Cuadrado (4 grados de libertad) = 94,14; p< 0,00000001.
* Diferencia estadísticamente significativa en ese estrato de edad.

TABLA 2

PROPORCIÓN DE EMBARAZOS PLANEADOS EN LAS MADRES EXTRANJERAS Y LAS MADRES ESPAÑOLAS

	EMBARAZO PLANEADO				
	SI		*NO*		
	Nº	*%*	*Nº*	*%*	*Total especificado*
Madres Extranjeras	459	68,61	210	31,39	669
Madres Españolas	3.700	81,73	827	18,27	4.527

Chi-Cuadrado:62,83; p< 0,0000001.

TABLA 3

DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE MADRES EXTRANJERAS Y MADRES ESPAÑOLAS SEGÚN LA MEDIA DEL NÚMERO DE VISITAS AL TOCÓLOGO DURANTE LA GESTACIÓN

VISITAS AL TOCÓLOGO	*MADRES EXTRANJERAS*	*MADRES ESPAÑOLAS*
Número	685	4.563
Media	6,55	6,88
DE*	2,90	2,72

T-Student= 2,93; p< 0,01.
* DE: desviación estándar.

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

TABLA 4

PORCENTAJES DE CONSUMO DE MEDICAMENTOS DURANTE LA GESTACIÓN EN LA POBLACIÓN DE CONTROLES, SEGÚN LA NACIONALIDAD MATERNA

	EXTRANJERAS			*ESPAÑOLAS*			*VALOR DE P*
	Expuestas	*No Expuestas*	*%*	*Expuestas*	*No Expuestas*	*%*	
Antiácidos, Antiulcerosos	41	667	5,79	352	4.362	7,47	0,11
Antiespasmódicos	5	703	0,71	47	4.667	1,0	0,46
Antieméticos	114	594	16,10	708	4.006	15,02	0,45
Laxantes	5	703	0,71	37	4.677	0,78	0,82
Antidiarreicos	1	707	0,14	7	4.707	0,15	0,72
Antidiabéticos	5	703	0,71	40	4.674	0,85	0,70
Vitaminas	195	513	27,54	1.373	3.341	29,13	0,39
Suplementos Minerales	38	670	5,37	246	4.468	5,22	0,87
Antianémicos	610	98	86,16	4.459	255	94,59	0,000001*
Anticoagulantes /Antiplaq	3	705	0,42	20	4.694	0,42	0,65
Cardioterapia	8	700	1,13	22	4.692	0,47	0,03*
Antihipertensivos	8	700	1,13	55	4.659	1,17	0,93
Antihemorroid/Antivaricosos	16	692	2,26	156	4.558	3,31	0,14
Betabloqueantes	0	708	0,00	10	4.704	0,21	0,25
Antimicóticos Dermatológ	32	676	4,52	150	4.564	3,18	0,07
Antiinfecciosos Tópicos	1	707	0,14	9	4.705	0,19	0,62
Corticoides Tópicos	3	705	0,42	23	4.691	0,49	0,55
Antiinfecciosos Ginecológicos	75	633	10,59	332	4.382	7,04	0,0008*
Otros Productos Ginecológicos	12	696	1,69	108	4.606	2,29	0,31
Hormonas Sexuales	19	689	2,68	117	4.597	2,48	0,75
Medicamentos Urológicos	0	708	0,00	9	4.705	0,19	0,28
Corticoides	9	699	1,27	45	4.669	0,95	0,43
Terapia Tiroidea	0	708	0,00	60	4.654	1,27	0,003*
Antibióticos	120	588	16,95	793	3.921	16,82	0,93
Sueros / Inmunoglobulinas	2	706	0,28	17	4.697	0,36	0,54
Vacunas	2	706	0,28	8	4.706	0,17	0,38
Antiinflamatorios	7	701	0,99	58	4.656	1,23	0,58
Antiinflamatorios Tópicos	2	706	0,28	18	4.696	0,38	0,50
Analgésicos	221	487	31,21	1.474	3.240	31,27	0,98
Antiepilépticos	2	706	0,28	14	4.700	0,30	0,65
Psicolépticos	15	693	2,12	142	4.572	3,01	0,19
Psicoanalépticos	1	707	0,14	23	4.691	0,49	0,16
Descong y Antiinf Nasales	1	707	0,14	15	4.699	0,32	0,36
Antiasmáticos	9	699	1,27	45	4.669	0,95	0,43
Antigripales / Antitusígenos	15	693	2,12	97	4.617	2,06	0,92
Antihistamínicos Sistémicos	1	707	0,14	28	4.686	0,59	0,09

* Diferencia de consumo estadísticamente significativa.

dado sanitario del embarazo. Sin duda alguna, hay fármacos que se consideran especialmente "*indicados*" durante la gestación, por sus cualidades beneficiosas o preventivas y los podemos considerar como "*indicadores*" de una mejor calidad asistencial. Entre ellos, quizás las **vitaminas** y los **antianémicos** (que incluyen los compuestos de **hierro** y los preparados de **ácido fólico**), son los más significativos en cuanto a estos efectos beneficiosos para la salud materno-fetal. La suplementación materna con ácido fólico y la prevención de defectos congénitos, es un claro ejemplo del bienestar fetal derivado de la prescripción médica de este tipo de medicamentos. Asimismo, el tratamiento materno con multivitaminas y minerales adecuados y necesarios para la gestación, va a prevenir carencias perjudiciales para la salud de la mujer (tanto durante el embarazo como una vez finalizado éste), así como los compuestos de hierro, que evitarán la anemia ferropénica del tercer trimestre de la gestación.

Por consiguiente, los resultados obtenidos sobre el menor consumo de medicamentos **antianémicos** en las embarazadas inmigrantes con respecto a las españolas (86,16% en las inmigrantes frente a un 94,59% en las españolas), muestran una diferencia cuantitativa en cuanto al control de la gestación en la población no autóctona. La misma conclusión se obtiene sobre el menor consumo del grupo de las **vitaminas** en la muestra de mujeres extranjeras (27,54% frente a un 29,13% en las españolas), aunque las diferencias no lleguen a alcanzar el nivel de significa-

ción estadística establecido. Por otra parte, los medicamentos del grupo **terapia tiroidea**, compuesto tanto por hormonas tiroideas (para control del hipotiroidismo) como por fármacos antitiroideos (para el tratamiento del hipertiroidismo), no fueron utilizados por las embarazadas extranjeras, y es un hallazgo que debe ser estudiado con más datos. Sin embargo, no se puede descartar que este resultado sea indicativo de un menor control médico, con la consecuente falta de identificación de posibles alteraciones de la función tiroidea materna durante el embarazo. Situación que sería preocupante, ya que tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo maternos son claros factores de riesgo para el desarrollo fetal.

El mayor consumo de **antiinfecciosos ginecológicos**, que es a expensas de los subgrupos *antimicóticos ginecológicos* y *óvulos vaginales*, es indicativo de que la población de madres extranjeras tiene una mayor frecuencia de infecciones vaginales. No hemos encontrado otros trabajos en los que se analice esta misma situación, si bien sí se ha descrito una mayor frecuencia de otro tipo de infecciones en embarazadas inmigrantes, tales como ser portadoras del virus de la Hepatitis B (HbsAg +) [Papaevangelou y cols., 2006].

Por último, también se ha observado que en la población inmigrante se produce un mayor uso de los fármacos para **cardioterapia** (a expensas del subgrupo de medicamentos *antianginosos*). Esto, aunque podría deberse a un incremento de esta patología cardiaca (angina de pecho) en las embarazadas extranjeras, quizás debido a situaciones de estrés (por motivos económicos, laborales, emocionales, etc.) muy descritas en este colectivo, también podría ser un hallazgo por azar.

Recientemente, se ha publicado un trabajo, con datos de España, en el que también se analizan las diferencias en los patrones de consumo de medicamentos en mujeres españolas y en inmigrantes [Checa y cols., 2005]. En este trabajo, los autores encuentran diferencias en el consumo entre las mujeres españolas e inmigrantes, pero sólo en las inmigrantes procedentes de países en vías de desarrollo, y no en la mujeres procedentes de otros países occidentales.

Podemos pues concluir que nuestros resultados muestran diferencias en la población inmigrante que indican un peor cuidado, tanto del embarazo (como el menor porcentaje de embarazos planeados o el menor número de visitas al tocólogo), como de la salud materna/infantil (como el menor consumo de medicamentos indicados para la mujer gestante, o el menor consumo de fármacos para el control de la función tiroidea fetal, o un mayor consumo de aquellos utilizados para el tratamiento de infecciones maternas o de problemas cardiacos).

Creemos que es importante tener en cuenta estos resultados, ya que hay estudios que estiman que en el año 2015, los inmigrantes constituirán más de la cuarta parte de la población de España [Sánchez Becerra, 2005]. Por ello, la puesta en marcha de campañas de información sobre las normas existentes para la prevención de problemas durante el embarazo y defectos congénitos, específicamente dirigidas a la población de mujeres inmigrantes, debería constituir una prioridad para la Salud Pública.

Referencias

Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2004. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. ISBN: 84-87276-13-X.

Cobas JA, Balcazar H, Benin MB, Keith VM, Chong Y (1996): Acculturation and low-birthweight infants among Latino women: a reanalysis of HHANES data with structural equation models. Am J Public Health 86(3): 394-396.

Checa MA, Peiró R, Pascual J, Carreras R (2005): Drug intake behaviour of immigrants during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 121(1):38-45.

Cuidados médicos en la gestación normal. Comité de Expertos en Higiene Materno infantil en los Servicios de Salud OMS. Serie de Informes Técnicos, nº 600 (VI Informe). Ginebra: OMS 1976.

De la Torre J, Coll C, Coloma M, Martín JI, Padrón E, González González NL (2006): Control de gestación en inmigrantes. Patología Emergente de las Migraciones Sociales. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Vol 29. Suplemento 1.

Dejin-Karlson E, Ostergreen PO (2004): Country of origin, social support and the risk of small for gestational age birth. Scand J Public Health 32: 442-449.

English PB, Kharrazi M, Guendelman S (1997): Pregnancy outcomes and risk factors in Mexican Americans: the effect of language use and mother's birthplace. Ethn Dis 7(3):229-240.

Fuentes-Afflick E, Hessol NA, Bauer T, O'Sullivan MJ, Gomez-Lobo V, Holman S, Wilson TE, Minkoff H (2006): Use of prenatal care by Hispanic women after welfare reform. Obstet Gynecol 107(1):151-160.

Hedman K (1995): Children with low birth weight and low gestational age in Oslo, Norway: Immigrations is not the cause of increasing proportions. J Epidemiol Community Health 49: 588-593.

Hyman I, Dussault G (1996): The effect of acculturation on low birthweight in immigrant women. Can J Public Health 87: 158-162.

INE Boletín Mensual de Estadística. Septiembre 2004. Madrid 2004.

Jones ME, Bond ML (1999): Predictors of birth outcome among Hispanic immigrant women. J Nurs Care Qual 14: 56-62.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L y Grupo Periférico del ECEMC (2003): Evolución de ciertas características

demográficas de las madres de los niños sin defectos congénitos. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V, nº 2: 36-43. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V(2):36-43.

Papaevangelou V, Hadjichristodoulou C, Cassimos D, Theodoridou M (2006): Adherence to the screening program for HBV infection in pregnant women delivering in Greece. BMC Infect Dis 6:84.

Pérez Cuadrado S, Muñoz Avalos N, Robledo Sánchez A, Sánchez Fernández Y, Pallás Alonso CR, de la Cruz Bértolo J (2004): Características de las mujeres inmigrantes y de sus recién nacidos. An Pediatr (Barc) 60(1): 3-8.

Reed MM, Westfall JM, Bublitz C, Battaglia C, Fickenscher A (2005): Birth outcomes in Colorado's undocumented immigrant population. BMC Public Health 5:100.

Roberts A, Hedman K (1992): Risk of low birthweight and prematurity among foreing-born mothers. Can J Public Health 83: 192-195.

Sánchez Becerra I (2005): Coordinación Sociosanitaria: Premisa ineludible para la intervención con la población inmigrante. IV Foro de Pediatría de Atención Primaria de Extremadura..

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (2002): Asistencia prenatal al embarazo normal. Recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2.

Treacy A, Byrne P, Collins C, Geary M (2006): Pregnancy outcome in immigrant women in the Rotunda Hospital. Ir Med J 99(1):22-23.

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

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA: TREINTA AÑOS DE EXISTENCIA DEL REGISTRO DEL ECEMC

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

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

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

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

Summary

Title: Surveillance of congenital anomalies in Spain: 30 years of existence of the ECEMC's Registry.

In this chapter, the most recent results from the main analyses of epidemiological surveillance carried out systematically in the ECEMC are shown. There has not been any remarkable change with respect to the results of the analyses performed in 2005. The decrease in the neonatal prevalence of the congenital defects that are usually included in the surveillance, continues being a constant, mainly attributable to the impact of the voluntary interruption of gestations (VIG) after the detection of foetal anomalies. It has not been detected any increase in the prevalence that could be correlated to any known variation in the causal factors of congenital defects in Spain. The ability of the ECEMC to break down the data gathered in different periods, and to group them in the diverse geographical-administrative areas, has shown to be useful to correlate the variations in the frequencies with some circumstances contributing to the reality of the problem of congenital defects in our country. For instance, the fact of having gathered data since the previous period to the passing of the law regulating VIGs in Spain, has let to estimate their impact on the neonatal frequency of congenital defects. Moreover, grouping data by Spanish Autonomous Regions, has laid the foundations to assess, even comparatively, the different plans of action and intervention developed in each region. Another important issue is that the immigrant population is getting a considerable fraction of the Spanish population, being very similar the percentage registered by the ECEMC to that published by the INE in the official statistics. Additionally, the availability of data in the ECEMC regarding a wide group of about 312 variables per infant registered, confers a great power and versatility to this programme of epidemiological surveillance, as it allows trying to confirm or rule out the possible relationship of those variables with the incidental variations detected in the frequency or congenital defects.

Introducción

La vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos es una de las actividades fundamentales del grupo de investigación del ECEMC, que dispone de datos acumulados por el Programa desde 1976, momento en que inició su actividad. En sus 30 años de funcionamiento ininterrumpido, el ECEMC ha puesto a disposición de las autoridades sanitarias (inicialmente, el Ministerio de Sanidad, y posteriormente también las autonómicas, a medida que se fueron completando las transferencias en materia de sanidad) los diversos hallazgos derivados de las actividades de vigilancia. Los resultados de esas actividades son de gran utilidad en lo que respecta a dos aspectos fundamentales: a) el conocimiento del impacto de los defectos congénitos en nuestro medio y sus variaciones seculares y geográficas, para poder estimar los recursos que se van a precisar, y b) servir como base para la investigación de las causas y, una vez conocidas éstas, tratar de aplicar medidas de prevención primaria (aquellas encaminadas a evitar que el desarrollo prenatal se altere, cuando lo que se trata de prevenir son las anomalías congénitas). Dentro del enfoque multidisciplinar del ECEMC, uno de los modos de abordar ese tipo de prevención, es vigilar estrechamente la evolución de las frecuencias de los distintos defectos congénitos, y su distribución geográfica, con el fin de detectar lo antes posible cualquier variación inusual de las mismas. De esta forma, asumiendo que si varía la frecuencia de una patología, esa variación puede ser debida a una modificación local o temporal de los agentes causales de la misma, el hecho de detectar esas variaciones de la frecuencia hace posible la investigación sobre los agentes responsables de la aparición de la patología en estudio, en este caso las anomalías congénitas. Por ello, es importante detectar precozmente esas variaciones, de modo que se pueda iniciar pronto la investigación sobre las causas de los cambios observados. En 1995 se creó la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RNVE) en España (Real Decreto 2210/1995, BOE del 24 de Enero de 1996). Dentro de dicha Red, como en muchos otros países, no está específicamente contemplada la vigilancia de las anomalías congénitas, a excepción de la rubéola congénita y la sífilis congénita, que se encuentran incluidas en la lista de

enfermedades de declaración obligatoria. De ahí la importancia de la información que viene registrando y analizando el ECEMC desde hace 3 décadas, ya que permite llevar a cabo, en lo que respecta a las anomalías congénitas, varias de las funciones asignadas a la Red Nacional de Vigilancia en el Real Decreto 2210/1995. Entre dichas *funciones*, se encuentran, tal como se indica en el mencionado decreto: a) la identificación de los problemas de salud de interés supracomunitario en términos de epidemia, endemia y riesgo; b) la realización del análisis epidemiológico, dirigido a identificar los cambios de las tendencias, así como otras investigaciones epidemiológicas; c) el aporte de información operativa para la planificación; d) la difusión de la información a los niveles operativos competentes; e) servir de base para la elaboración de estadísticas para fines estatales. Asimismo, en el Real Decreto, se consideran *actividades* propias de la vigilancia, la recogida sistemática de la información epidemiológica, su análisis e interpretación y la difusión de sus resultados y recomendaciones. Todas esas *funciones* y *actividades*, son las que asumió el ECEMC específicamente para las malformaciones y defectos congénitos veinte años antes de la creación de la RNVE.

A lo largo de este capítulo, como viene siendo habitual en el Boletín de cada año, se muestran los principales resultados de las labores de vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos.

Material y Métodos

1. Material

Se ha analizado la información contenida en la base de datos del ECEMC. La metodología del ECEMC aparece detallada en el denominado "Manual Operacional del ECEMC" [Martínez-Frías, 1979; 1987; 1995; 2003] y, en ediciones anteriores del Boletín del ECEMC [Bermejo y cols., 2005]. Cabe mencionar, para facilitar la comprensión de los resultados mostrados en este capítulo, las características principales del registro. Este tiene *base hospitalaria* y es de *tipo caso-control*. Se define como caso a todo recién nacido en cualquiera de los hospitales participantes, que presente algún defecto mayor o menor detectable durante los tres primeros días de vida mediante cualquiera de los métodos de exploración de los neonatos. Para cada *caso*, se selecciona un *control*, definido como el siguiente nacimiento del mismo sexo que el caso, que ocurre en el mismo hospital, siempre que no presente defectos congénitos. Tanto para los casos como para los controles, se obtienen unos 312 datos por niño, incluidos en los formularios del ECEMC. En dichos formularios se recoge información sobre la historia obstétrica y familiar, datos demográficos, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades y tratamientos crónicos paternos, exposición prenatal a medicamentos y otros productos químicos, a factores físicos, exposiciones ocupacionales, y otros datos relativos al embarazo. A dicha información se añade el cómputo de nacimientos ocurridos cada mes en cada hospital participante. El total de nacimientos obtenido al sumar los de todos los hospitales que colaboran en el ECEMC (que se detallan en la Sección IX de este Boletín), constituye el denominador empleado para el cálculo de las frecuencias de las anomalías congénitas. Los médicos que colaboran en cada hospital (que figuran en la Sección VIII de este Boletín), integran el *Grupo Periférico del ECEMC* y se encargan de recoger la información. El *Grupo Coordinador del ECEMC* recibe toda esa información, la procesa y la analiza (desde el punto de vista clínico, dismorfológico, citogenético, teratológico y epidemiológico). Ambos grupos (Periférico y Coordinador) componen la red temática y multidisciplinaria de investigación cooperativa que constituye el ECEMC desde sus comienzos.

A lo largo de los 30 años de existencia, el ECEMC ha controlado 2.296.458 nacimientos, procedentes de 142 hospitales ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra. Entre dicho total de nacimientos, más de 36.000 presentaban defectos congénitos detectables durante los 3 primeros días de vida, y se dispone de datos de un número similar de recién nacidos sin anomalías (controles), que sirven como grupo de comparación para los análisis epidemiológicos sobre factores de riesgo y causales.

Población estudiada en este análisis

En la Tabla 1 se puede apreciar la población estudiada por el ECEMC en distintos períodos de tiempo. La razón por la que se ha desglosado esa información en tales períodos, es que el ECEMC comenzó su actividad en Abril de 1976 registrando únicamente datos sobre los recién nacidos vivos (RNV), mientras que la recogida de datos sobre los recién nacidos muertos (RNM) se inició en enero de 1980. Ello implica que para el cálculo de las frecuencias sobre RNV se pueden utilizar los datos desde 1976, y para calcular frecuencias en RNM o en el total de recién nacidos (vivos + muertos intraútero) deben emplearse sólo los datos recogidos desde 1980. En la Tabla 1 aparece, además del total de recién nacidos en cada período, el número de ellos que presentaron defectos congénitos, y el porcentaje que éstos representan con respecto al total correspondiente. A lo largo de este capítulo, se presentan los resultados del análisis de los datos registrados por el ECEMC entre **enero de 1980 y diciembre de 2005**. En dicho período, el ECEMC contro-

ló un total de 2.152.479 recién nacidos (RNV+RNM), de los que 34.066 (1,58%) presentaron defectos congénitos detectados durante los tres primeros días de vida. En la Tabla 1, los datos del período global estudiado en el presente capítulo, correspondientes a RNV+RNM, aparecen divididos en tres períodos: el comprendido entre 1980 y 1985 (que es el período previo a la aprobación en España de la ley por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo tras la detección prenatal de defectos congénitos), el período 1986-2004 (que es posterior, por tanto, a dicha aprobación), y el año 2005 (que es el último analizado). Como se observa en la Tabla 1, el porcentaje de recién nacidos con defectos congénitos ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo, tal como se podrá ir comprobando en el resto de los análisis incluidos en este capítulo.

Cobertura del registro del ECEMC

En la Tabla 2 se incluyen los datos de *cobertura* del registro del ECEMC en cada una de las Comunidades y Ciudades Autónomas, y para el total de España, aportando así una estimación acerca de la representatividad de los datos analizados. Para efectuar dicha estimación, se han empleado los datos más recientes publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el momento de elaborar este Boletín, correspondientes a los nacimientos ocurridos en el año 2004 [Instituto Nacional de Estadística, 2006]. Así, en la Tabla 2 figura el total de nacimientos controlados por el ECEMC en cada una de las circunscripciones mencionadas, el total de nacimientos contabilizados por el INE en cada una de ellas, y el porcentaje de cobertura obtenido a partir de esas cifras. Por lo que se refiere a la cobertura total del registro del ECEMC en el año 2004, *fue del 22,88% de los nacimientos nacionales*, puesto que de los 454.591 nacimientos ocurridos en España en 2004, el ECEMC controló 104.009. Según los datos provisionales del INE para 2005 [INE, 2006], la cobertura del ECEMC el pasado año sería similar a la de 2004, alcanzando el 22,92% de los nacimientos en España, tal como se indica al pie de la Tabla 2. En lo que respecta a la cobertura por Comunidades Autónomas (CC.AA.), en todas ellas fue superior al 11% en 2004, sin que existan datos disponibles en el ECEMC sobre las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla. Las Comunidades en las que la cobertura del ECEMC fue mayor en 2004, son la Región de Murcia (en la que el ECEMC controló el 76,94% de los nacimientos), Cantabria (con una cobertura del 59,46%) y Castilla-La Mancha (59,33%).

2. Métodos

Metodología estadística:

Para el estudio de vigilancia epidemiológica incluido en este capítulo, se han analizado, fundamentalmente, dos tipos de distribuciones de la frecuencia de los defectos congénitos: la *distribución temporal, y la distribución geográfica* por Comunidades Autónomas.

Por lo que se refiere al **estudio de la distribución temporal**, se ha realizado un *análisis de regresión lineal*, mediante la aplicación de la prueba de la ji-cuadrado con un grado de libertad (cuyo resultado aparece en las gráficas incluidas en este capítulo como $\chi^2_{TEND.}$), calculando también la pendiente de la recta de regresión para cada distribución. De este modo, es posible averiguar si la tendencia global es creciente o decreciente, y si dicha tendencia es o no estadísticamente significativa. La pendiente de la recta viene dada por el valor de **"b"**, que en caso de ser positivo indica tendencia creciente, y en caso de ser negativo es indicador de tendencia decreciente; su valor absoluto informa acerca de la intensidad del incremento o descenso. En las gráficas de distribución temporal, cuando la tendencia

TABLA 1

POBLACIÓN ESTUDIADA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE TIEMPO

	Malformados		
	Nº.	*%*	*Total RN*
Recién nacidos vivos			
Periodo: Abril 1976-diciembre 1979	2.357	1,64	143.979
Periodo: 1980-2005	33.438	1,56	2.139.418
Total	35.795	1,57	2.283.397
Recién nacidos muertos			
Periodo: 1980-2005	628	4,81	13.061
Recién nacidos vivos + muertos			
Periodo: 1980-1985	8.488	2,22	382.390
Periodo: 1986-2004	24.395	1,47	1.663.361
Periodo: 2005	1.183	1,11	106.728
Total	34.066	1,58	2.152.479

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

es estadísticamente significativa, figura el valor de **b**, expresado en tanto por 10.000. Es decir que, por ejemplo, b= -0,21 significa que el descenso medio es de 21 casos menos cada año por cada millón de nacimientos. Sin embargo, dicho valor tiene sólo una utilidad limitada cuando la distribución no se ajusta a un modelo de regresión lineal, sino que se desvía significativamente del mismo. Para determinar si una distribución se ajusta o no al modelo lineal, se ha calculado la ji-cuadrado con k-2 grados de libertad, donde "k" es el número de períodos considerados. Si es estadísticamente significativa, indica que la distribución se desvía de la linealidad, y en tales casos se ha incluido en las gráficas de distribución temporal abreviadamente como χ^2_{DESV}. Cuando los análisis se han efectuado año a año, únicamente se han considerado agrupados los datos del período comprendido entre 1980 y 1985, ya que a lo largo del mismo no se produjeron variaciones significativas de la frecuencia y constituye el período basal, o período de referencia, con el cual se pueden comparar los datos registrados posteriormente. Cuando los datos se han analizado agrupados por períodos, se han considerado 3 períodos, a los que se hizo alusión al explicar los datos contenidos en la Tabla 1, y que son los que habitualmente se vienen considerando en este capítulo de vigilancia epidemiológica. Se trata de los siguientes:

a) Período 1980-1985: es, como se ha indicado, el *período de referencia* o *período base*. Por tanto, la frecuencia registrada durante el mismo es la *frecuencia base de los defectos congénitos en nuestra población*. El extremo superior de este período viene determinado por la aprobación, en Julio de 1985, de la ley (Orgánica 9/1985. BOE 12 de Julio) por la que dejó de ser punible en España la interrupción del embarazo tras la detección de alteraciones en el feto, entre otros supuestos. Ello implica que antes de dicha aprobación, la frecuencia de defectos congénitos al nacimiento no estaba modificada por las interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs).
b) Período 1986-2004: es el período que sigue a la aprobación de la citada ley, y la frecuencia de los defectos susceptibles de ser diagnosticados prenatalmente con las técnicas disponibles, puede estar modificada por la posibilidad de realización de IVEs. La forma de medir el impacto que esas IVEs están teniendo sobre la frecuencia neonatal, es la comparación de la frecuencia registrada en este período con la del período base.

TABLA 2

COBERTURA DEL REGISTRO DE NACIMIENTOS DEL ECEMC
(Según datos del INE para 2004)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	*NACIMIENTOS EN EL ECEMC*	*NACIMIENTOS EN ESPAÑA*	*COBERTURA ECEMC (%)*
Andalucía	12.192	89.516	13,62
Aragón	1.859	11.489	16,18
Principado de Asturias	1.796	7.324	24,52
Islas Baleares [(a)]	1.751	10.717	16,34 [(a)]
Canarias [(b)]	3.664	19.073	19,21 [(b)]
Cantabria	2.950	4.961	59,46
Castilla-La Mancha	10.620	17.900	59,33
Castilla y León	7.655	18.923	40,45
Cataluña	9.157	77.176	11,87
Comunidad Valenciana	10.625	48.990	21,69
Extremadura	5.442	9.897	54,99
Galicia	4.764	20.692	23,02
La Rioja	531	2.919	18,19
Comunidad de Madrid	8.907	69.727	12,77
Región de Murcia	12.856	16.709	76,94
Comunidad Foral de Navarra	2.732	6.342	43,08
País Vasco	6.508	19.765	32,93
Ceuta y Melilla	0	2.471	0,00
TOTAL AÑO 2004	**104.009**	**454.591**	**22,88**
Con datos provisionales del INE para 2005	**106.728**	**465.616**	**22,92**

(a) Los datos de Baleares se refieren exclusivamente a Mahón y Manacor, en el periodo considerado.
(b) En el año 2004, los datos de las Islas Canarias procedían sólo de Tenerife.

c) Año 2005: es el año más reciente que se analiza en este Boletín, y ofrece la estimación de frecuencias más actual de los defectos congénitos.

Con relación al **estudio de la distribución geográfica (por Comunidades Autónomas) de la prevalencia**, el análisis se ha efectuado aplicando la *prueba de homogeneidad* (ji-cuadrado con k-1 grados de libertad, donde "k" es el número de CC.AA. con datos especificados en el período considerado). Si el resultado de la prueba es estadísticamente significativo, indica que la distribución geográfica no es homogénea y, por tanto, hay diferencias, no debidas a cuestiones muestrales, entre las frecuencias registradas en las distintas Autonomías.

En todos los análisis efectuados, se han considerado estadísticamente significativos aquellos resultados de las pruebas de inferencia que implican un valor de "p" inferior a 0,05.

Metodología seguida para el análisis de concurrencias inusuales de casos (*clusters*):

Los pasos seguidos en el ECEMC cuando se detecta la concurrencia inusual (estadísticamente significativa) de casos con defectos congénitos concretos o grupos de defectos, en un cierto período de tiempo o en un área geográfica determinada, se pueden resumir en los siguientes:

a) En primer lugar, se trata de excluir que el incremento inusual de la frecuencia pueda ser debido a cuestiones metodológicas.
b) Una vez excluidas las anteriores, se examinan detalladamente las historias de los casos detectados para tratar de encontrar alguna de las causas conocidas del defecto en cuestión, y su concurrencia en varios casos.
c) Si no se encuentra alguna causa conocida, se delimita el período concreto y el área geográfica en los que ha transcurrido el embarazo de los casos registrados.
d) A continuación se trata de encontrar similitudes o diferencias en lo que respecta a las manifestaciones clínicas de los casos, viendo si se pueden correlacionar también con algún período o área geográfica más concretos que aquellos en los que se ha detectado el incremento de la frecuencia.
e) Seguidamente, se examina nuevamente la historia de cada uno de los casos, tratando de encontrar algún denominador común entre ellos, aparte del momento o lugar de nacimiento, que pudiera considerarse responsable de la aparición del defecto.
f) Si tras seguir estos pasos, no se encuentra ningún factor que pudiera ser causante del incremento de la frecuencia, ésta se mantiene bajo vigilancia en los períodos subsiguientes, y se contacta con los médicos responsables de la colaboración con el ECEMC en las áreas implicadas, con el fin de tratar de indagar más acerca de posibles factores causales.
g) Si se estima oportuno, se contacta con el ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research), del que el ECEMC es miembro, para obtener información sobre la frecuencia del defecto o defectos en cuestión, en otros países de todo el mundo.
h) Si se sospecha o se logra identificar algún factor causante del incremento de la frecuencia, 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.
i) Si se considera que el hallazgo puede ser de interés para el resto de la comunidad científica, se elabora el informe correspondiente con vistas a su publicación, para facilitar su difusión.

Dependiendo de las condiciones particulares de un determinado incremento detectado, se pueden introducir modificaciones en este esquema con el fin de incrementar su eficacia. El protocolo descrito, que ha sido diseñado por el Grupo Coordinador del ECEMC, es similar a los seguidos en otros programas de vigilancia de todo el mundo [California Birth Defects Monitoring Program, 1999; Centers for Disease Control, 1990; Fiore y cols., 1990; Washington State Department of Health Guidelines, 2001; EUROCAT-Cluster Advisory Service, 2003], aunque adaptado a las características propias del Programa del ECEMC.

Resultados y Discusión

1. Prevalencia Global de Defectos Congénitos

En la Tabla 1, aparte de detallar el Material analizado en este capítulo, y la población estudiada por el ECEMC en los distintos períodos, se incluye el porcentaje de recién nacidos con defectos congénitos (prevalencia al nacimiento) registrado en los mismos. En ella se puede apreciar el descenso paulatino experimentado por la prevalencia, que ha pasado desde el 2,22% registrado en el período basal (1980-1985), hasta el 1,47% en el período posterior, y el 1,11% observado en el año 2005. Es decir, que en 25 años se ha reducido a la mitad. Dicho descenso, podría ser atribuible, en parte, a la aplicación de las diversas medidas preventivas conocidas en relación con los defectos congénitos, como resultado de las campañas de prevención y el incremento de la cultura sanitaria de nuestra población. Sin embargo, hoy por hoy, ese descenso está producido mayormente por la

realización de IVEs tras la detección prenatal de alteraciones en el feto.

2. Prevalencia Global de Defectos Congénitos por Comunidades Autónomas y Hospitales Participantes en el Estudio

El registro del ECEMC tiene, por definición, *base hospitalaria*, lo cual significa que obtiene sus datos a partir de los nacimientos ocurridos en los diversos hospitales que colaboran en el Estudio. Esta característica permite efectuar el cálculo de la prevalencia de defectos congénitos por hospitales, puesto que además de registrar los casos detectados, se recoge también el número total de nacimientos en cada hospital. Pero además, las condiciones del sistema sanitario en España y las características socio-culturales de nuestra población, propician que prácticamente el 100% de los nacimientos tengan lugar en el ámbito hospitalario. Por ello, al disponer de los datos de los diversos hospitales, se puede estimar la frecuencia de defectos congénitos por Comunidades Autónomas, simplemente sumando los datos de los hospitales de cada una de las Autonomías, puesto que toda la información se está recogiendo con idéntica metodología. Sin embargo, es importante tener en cuenta varios aspectos que pueden afectar a la frecuencia observada en los diversos hospitales, tal como se ha comentado en ediciones anteriores del Boletín, y como se resume a continuación.

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

Aparte, lógicamente, de los factores causantes de cada defecto, hay al menos otros 3 factores que pueden influir en su frecuencia observada en recién nacidos en cada hospital:

a) Disponibilidad de medios para la detección de anomalías: no es preciso explicar que dependiendo de los medios disponibles (no sólo tecnológicos, sino también humanos), es posible detectar un mayor o menor número de defectos, sobre todo en lo que respecta a determinadas alteraciones.

b) Derivación de embarazos de riesgo a hospitales de referencia: dichos hospitales, en los que se puede proporcionar una asistencia más adecuada al recién nacido y/o a la madre cuando existe un embarazo de riesgo, generalmente se ubican en la propia Comunidad Autónoma de la que proceden tales embarazos. Ello implica que en los hospitales de referencia se registrará una frecuencia de defectos congénitos superior a la esperada, mientras que en los centros que refieren partos a los anteriores, la frecuencia observada será menor. Por tanto, en los datos del ECEMC se pueden dar varias situaciones:

- Si en una Autonomía colaboran en el ECEMC tanto el hospital (u hospitales) de referencia como los hospitales que derivan partos al mismo, la frecuencia global registrada en esa Comunidad no se ve modificada por el hecho de que una cierta proporción de partos tengan lugar en hospitales distintos a los que en condiciones normales les habrían correspondido. Sin embargo, los resultados por hospitales sí se ven afectados como se ha indicado más arriba.
- Si en una Comunidad Autónoma colabora en el ECEMC el hospital de referencia, pero no todos los centros que están refiriendo partos al primero, el resultado será una frecuencia global de defectos congénitos relativamente elevada en dicha circunscripción autonómica.
- Si en una Autonomía no participa en el ECEMC el hospital de referencia, pero sí aportan datos los hospitales que refieren partos al primero, la frecuencia registrada en la Comunidad será menor que la esperada.

Para tratar de corregir en cierta medida estos aspectos, que suponen un sesgo en el análisis de las frecuencias, en el ECEMC se recoge información acerca de si el parto fue referido o no desde otro hospital y el hospital concreto del que procede. En caso de ser referido, se tiene en cuenta esta circunstancia al analizar los datos.

c) Realización de IVEs tras la detección prenatal de anomalías: ésta tiene como consecuencia un descenso de la frecuencia de defectos congénitos al nacimiento. La realización de IVEs depende en gran medida de la disponibilidad de medios para el diagnóstico prenatal asignados a cada hospital. Por otra parte, dichas IVEs no siempre se pueden llevar a cabo en el propio hospital, sino que son derivadas a otros centros públicos o privados, lo cual también genera diferencias entre hospitales en lo que respecta a las frecuencias de defectos congénitos. Tales diferencias podrían corregirse si se registraran las IVEs de forma sistemática y recogiendo datos que no sólo son de gran importancia para el asesoramiento a los padres, sino también para poder realizar estudios etiológicos y de vigilancia epidemiológica. Sin embargo, esa recogida de datos sobre las IVEs no es una práctica habitual en nuestro país. No obstante, en lo que respecta a la vigilancia epidemiológica de las frecuencias, ni siquiera registrando todas las IVEs se resolvería el problema que plantean. En la mayoría de los registros de defectos congénitos, se aplica una "corrección" de las frecuencias, sumando los datos de las IVEs a los de los recién nacidos [EUROCAT Working Group, 2002; EUROCAT web page, 2006; ICBDMS, 2004]. Sin embargo, en un trabajo realizado en el ECEMC [Martínez-Frías y cols., 2000], se analizó deta-

lladamente este problema, con datos de dos hospitales en los que se está recogiendo la información sobre todas las IVEs realizadas. En ese trabajo se observó que al sumar los datos de las IVEs a los de los recién nacidos, lo que se obtiene es una cifra sobrevalorada de la prevalencia real que se observaría al nacimiento si no se realizaran IVEs. La explicación es que hay una cierta proporción de gestaciones en las que, de no haberse realizado la IVE, el resultado habría sido un aborto espontáneo, y por tanto no habrían sido contabilizadas entre los nacimientos. Por tanto, al agregar los datos de las IVEs a los de los recién nacidos, se están contabilizando una serie de IVEs que en ningún caso habrían llegado a nacer. Sin embargo, aunque la corrección referida no sea tampoco correcta, no existe en el momento actual ninguna alternativa, por lo que se sigue utilizando. En la medida de las posibilidades existentes, en el ECEMC también se viene aplicando esta corrección, aunque no todos los hospitales del ECEMC pueden aportar datos sobre IVEs.

Hasta el año 2005, se han registrado en el ECEMC un total de 1.267 IVEs, procedentes de 39 hospitales ubicados en 15 Comunidades Autónomas. Para tener una estimación acerca del porcentaje de IVEs que se han podido incluir en la base de datos del ECEMC, se han consultado los últimos datos hechos públicos por el Ministerio de Sanidad y Consumo [2006] en relación con las IVEs. Según dicha estadística, en el año 2004 (que es el más reciente incluido), el 3,06% del total de 84.985 IVEs realizadas, es decir, 2.601 estaban motivadas por *riesgo fetal*. Sin embargo, no especifican cuántas fueron realmente debidas a la detección de anomalías en el feto, y cuántas se realizaron por el riesgo que pudiera comportar alguna exposición de riesgo. En dicho año el ECEMC registró 161 IVEs por defectos congénitos, que representan el 6,19% del total de IVEs practicadas por *riesgo fetal*. No obstante, dicho porcentaje debe ser realmente superior, puesto que dentro del supuesto de riesgo fetal se incluye también, como se ha mencionado, la exposición a teratógenos sin evidencia de alteraciones en el feto, y el ECEMC sólo registra las IVEs en las que se confirma la presencia de alteraciones del desarrollo.

Una vez hechas las consideraciones precedentes, en la Tabla 3 se incluye la *prevalencia de recién nacidos con defectos congénitos, por Comunidades Autónomas y por hospitales, en tres períodos de tiempo* (los descritos en "Material y Métodos"). La Tabla 3 está dividida en dos partes: en la parte izquierda se incluyen los datos correspondientes a los *recién nacidos* registrados en los tres períodos considerados y, en la parte derecha, la frecuencia corregida al sumar los datos disponibles de las IVEs a los de los recién nacidos e incluyendo los partos referidos en sus hospitales de procedencia (bajo el encabezamiento "*Recién nacidos + IVEs, y partos referidos en centros de procedencia*"). Se especifican todos esos datos para cada hospital, y los hospitales aparecen agrupados por Comunidades Autónomas, incluyendo además los datos totales para cada Comunidad Autónoma. Cada hospital se identifica por el número que tiene asignado en la base de datos del ECEMC y su identificación completa se puede consultar en la sección IX del Boletín. Se ha efectuado un análisis de regresión lineal, tanto sobre los datos de recién nacidos, como en la mitad derecha de la tabla, sobre el grupo de *recién nacidos + IVEs e incluyendo los partos referidos en sus centros de procedencia*. De esta forma se puede observar si la frecuencia ha aumentado o disminuido de forma lineal a lo largo del tiempo. Los hospitales y Comunidades en los que el resultado de dicho análisis fue significativo, han sido identificados en la Tabla 3 mediante asteriscos situados junto al porcentaje de casos con defectos congénitos registrado en 2005 (un asterisco indica tendencia estadísticamente significativa de descenso, y dos asteriscos son indicativos de una tendencia significativa de incremento). Los resultados más destacables de dicho análisis son los siguientes:

a) La **prevalencia global** de casos con defectos congénitos, que figura al final de la Tabla 3, ha experimentado un descenso estadísticamente significativo a lo largo de los 3 períodos estudiados, como consecuencia, fundamentalmente, del impacto de las IVEs sobre la frecuencia neonatal. Esta tendencia se aprecia ya en muchos hospitales.
b) Por **Comunidades Autónomas**, en 12 de las 17 se ha observado un descenso estadísticamente significativo. La única Autonomía en la que se ha detectado un incremento lineal estadísticamente significativo ha sido Extremadura donde, no obstante, la frecuencia registrada en 2005 fue prácticamente igual a la observada en los últimos años. Tal incremento global es debido a que la frecuencia basal registrada entre 1980 y 1985 en esa Comunidad era muy inferior a la global del ECEMC, probablemente porque en aquel momento había pocos hospitales extremeños colaborando en el ECEMC, y los datos registrados no debían ser representativos de la situación de toda Extremadura. Por otra parte, las mejoras que ha experimentado la atención neonatal en esa Comunidad en los últimos años, ha facilitado que ciertos embarazos de riesgo cuyo parto se derivaba obligadamente a hospitales de otras Autonomías para poderles proporcionar los cuidados más adecuados, sean ahora atendidos en Extremadura. Además, la mejora asistencial ha ido acompañada también de un incremento en la frecuencia, al poder diagnosticarse, tanto prenatalmente como en los recién nacidos, alteraciones que antes no

TABLA 3

PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2004 y 2005

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES.(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2004			2005					
	Total	Malformados		Total	Malformados		Total	Malformados		80-85	86-2004	2005
	RN	Nº.	%	RN	Nº.	%	RN	Nº.	%	%	%	%
ANDALUCÍA												
1:	-	-	-	7201	79	1,10	-	-	-	-	1,01	-
6:	12444	257	2,07	33026	325	0,98	-	-	-	2,07	0,98	-
36:	-	-	-	13031	98	0,75	1166	3	0,26	-	0,77	0,26
44:	-	-	-	2189	48	2,19	2767	43	1,55	-	2,10	1,52
45:	20221	241	1,19	-	-	-	-	-	-	1,19	-	-
61:	4143	31	0,75	7630	66	0,87	-	-	-	0,75	0,87	-
62:	2873	91	3,17	22571	409	1,81	1068	11	1,03*	3,17	1,84	1,03*
68:	-	-	-	32561	423	1,30	1454	21	1,44	-	1,30	1,44
70:	-	-	-	1520	21	1,38	-	-	-	-	1,38	-
76:	-	-	-	2974	65	2,19	-	-	-	-	2,19	-
79:	-	-	-	19662	207	1,05	1345	6	0,45	-	1,05	0,45
94:	-	-	-	23854	147	0,62	2316	12	0,52	-	0,62	0,52
109:	-	-	-	13494	122	0,90	1424	10	0,70	-	0,90	0,70
128:	-	-	-	2224	11	0,49	-	-	-	-	0,49	-
137:	-	-	-	2533	19	0,75	1252	3	0,24	-	2,93	1,58
140:	-	-	-	18	1	5,56	426	21	4,93	-	5,56	4,93
TOTAL	**39681**	**620**	**1,56**	**184488**	**2041**	**1,11**	**13218**	**130**	**0,98***	**1,56**	**1,14**	**1,10***
ARAGÓN												
74:	-	-	-	9419	136	1,44	595	4	0,67	-	1,43	0,67
90:	-	-	-	7226	34	0,47	607	0	0,00	-	0,48	0,00
91:	-	-	-	7256	120	1,65	573	8	1,40	-	1,64	1,40
121:	-	-	-	342	4	1,17	-	-	-	-	1,17	-
TOTAL	**-**	**-**	**-**	**24243**	**294**	**1,21**	**1775**	**12**	**0,68**	**-**	**1,21**	**0,68**
PRINCIPADO DE ASTURIAS												
17:	-	-	-	4804	68	1,42	-	-	-	-	1,66	-
52:	2182	41	1,88	1542	29	1,88	-	-	-	1,88	1,88	-
53:	-	-	-	14140	197	1,39	1018	17	1,67	-	1,39	1,67
55:	2964	73	2,46	10250	187	1,82	516	15	2,91	2,46	2,01	2,91
86:	-	-	-	3172	78	2,46	135	2	1,48	-	2,92	1,48
TOTAL	**5146**	**114**	**2,22**	**33908**	**559**	**1,65**	**1669**	**34**	**2,04**	**2,22**	**1,78**	**2,04**
ISLAS BALEARES [(b)]												
16:	2235	61	2,73	9886	215	2,17	664	11	1,66	2,73	2,17	1,66
130:	-	-	-	3857	61	1,58	1203	8	0,67	-	1,71	1,24
TOTAL	**2235**	**61**	**2,73**	**13743**	**276**	**2,01**	**1867**	**19**	**1,02***	**2,73**	**2,04**	**1,39***
CANARIAS												
27:	-	-	-	39435	492	1,25	4209	21	0,50	-	1,53	1,39
31:	3112	198	6,36	-	-	-	-	-	-	6,36	-	-
60:	-	-	-	16433	265	1,61	-	-	-	-	1,61	-
69:	-	-	-	197	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
TOTAL	**3112**	**198**	**6,36**	**56065**	**757**	**1,35**	**4209**	**21**	**0,50***	**6,36**	**1,56**	**1,39***
CANTABRIA												
28:	-	-	-	43916	806	1,84	3081	42	1,36	-	2,11	1,36
126:	-	-	-	2179	46	2,11	478	12	2,51	-	2,11	2,51
TOTAL	**-**	**-**	**-**	**46095**	**852**	**1,85**	**3559**	**54**	**1,52**	**-**	**2,11**	**1,52**

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

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2004 y 2005

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES.(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2004			2005					
		Malformados			Malformados			Malformados		80-85	86-2004	2005
	Total RN	Nº.	%	Total RN	Nº.	%	Total RN	Nº.	%	%	%	%
CASTILLA-LA MANCHA												
2:	8032	76	0,95	21463	160	0,75	1042	5	0,48*	0,95	0,75	0,48*
3:	7637	207	2,71	22834	348	1,52	1304	9	0,69*	2,71	1,53	0,69*
13:	21430	417	1,95	55139	1036	1,88	3041	75	2,47	1,95	1,87	2,34
18:	5885	102	1,73	10488	123	1,17	544	3	0,55*	1,73	1,18	0,55*
19:	290	4	1,38	3279	56	1,71	-	-	-	1,38	1,71	-
20:	5306	398	7,50	14160	508	3,59	661	8	1,21*	7,50	3,60	1,21*
21:	4521	130	2,88	27204	420	1,54	-	-	-	2,88	1,54	-
85:	-	-	-	48941	733	1,50	3118	13	0,42	-	1,49	0,42
97:	-	-	-	5120	48	0,94	435	2	0,46	-	0,96	0,46
TOTAL	**53101**	**1334**	**2,51**	**208628**	**3432**	**1,65**	**10145**	**115**	**1,13***	**2,51**	**1,65**	**1,09***
CASTILLA Y LEÓN												
9:	8446	115	1,36	19731	181	0,92	1033	10	0,97*	1,36	0,90	0,87*
14:	9720	82	0,84	20655	222	1,07	1025	12	1,17	0,84	1,07	1,17
38:	12794	268	2,09	35577	622	1,75	2130	27	1,27*	2,09	1,72	1,22*
40:	6839	59	0,86	-	-	-	-	-	-	0,86	-	-
51:	12610	493	3,91	34132	1315	3,85	1985	45	2,27*	3,91	3,91	2,22
64:	-	-	-	4021	60	1,49	-	-	-	-	1,49	-
73:	-	-	-	6696	89	1,33	362	4	1,10	-	1,34	1,10
84:	-	-	-	18503	272	1,47	598	6	1,00	-	1,46	1,00
TOTAL	**50409**	**1017**	**2,02**	**139315**	**2761**	**1,98**	**7133**	**104**	**1,46**	**2,02**	**1,99**	**1,42***
CATALUÑA												
4:	11116	402	3,62	29493	926	3,14	1514	40	2,64*	3,62	3,29	3,34
5:	11383	224	1,97	34036	428	1,26	2731	20	0,73*	1,97	1,26	0,73*
12:	2732	89	3,26	13388	125	0,93	1203	14	1,16*	3,26	0,93	1,16*
37:	7829	112	1,43	-	-	-	-	-	-	1,43	-	-
63:	2586	160	6,19	27958	572	2,05	-	-	-	6,19	2,54	-
75:	-	-	-	12433	223	1,79	1060	24	2,26	-	2,01	2,72
77:	-	-	-	16948	221	1,30	2025	24	1,19	-	1,29	1,23
81:	-	-	-	4917	233	4,74	419	20	4,77	-	4,91	4,77
82:	-	-	-	14064	173	1,23	-	-	-	-	1,23	-
83:	-	-	-	1023	12	1,17	-	-	-	-	1,17	-
102:	-	-	-	1028	6	0,58	140	1	0,71	-	0,58	0,71
110:	-	-	-	5339	87	1,63	-	-	-	-	1,92	-
120:	-	-	-	1534	7	0,46	436	0	0,00	-	0,46	0,00
132:	-	-	-	2170	13	0,60	798	1	0,13	-	0,60	0,13
136:	-	-	-	466	6	1,29	45	0	0,00	-	1,29	0,00
141:	-	-	-	-	-	-	319	1	0,31	-	-	0,63
TOTAL	**35646**	**987**	**2,77**	**164797**	**3032**	**1,84**	**10690**	**145**	**1,36***	**2,77**	**2,00**	**1,52***
COMUNIDAD VALENCIANA												
33:	-	-	-	5627	77	1,37	1142	26	2,28	-	1,39	2,19
46:	15854	166	1,05	24245	68	0,28	2722	10	0,37*	1,05	0,27	0,33*
50:	3908	75	1,92	23561	342	1,45	2142	21	0,98*	1,92	1,67	1,76
71:	-	-	-	9508	129	1,36	-	-	-	-	1,39	-
80:	-	-	-	2326	56	2,41	-	-	-	-	2,41	-
111:	-	-	-	3407	59	1,73	475	10	2,11	-	1,79	2,11
116:	-	-	-	10959	111	1,01	1752	9	0,51	-	1,01	0,51
118:	-	-	-	441	4	0,91	-	-	-	-	0,91	-

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2004 y 2005

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES.(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2004			2005					
		Malformados			Malformados			Malformados		80-85	86-2004	2005
	Total RN	Nº.	%	Total RN	Nº.	%	Total RN	Nº.	%	%	%	%
122:	-	-	-	6248	26	0,42	1184	3	0,25	-	0,42	0,25
123:	-	-	-	5347	55	1,03	-	-	-	-	1,03	-
124:	-	-	-	10709	162	1,51	1784	17	0,95	-	1,50	0,95
125:	-	-	-	5522	123	2,23	-	-	-	-	2,23	-
131:	-	-	-	1268	12	0,95	941	6	0,64	-	0,95	0,64
135:	-	-	-	1163	31	2,67	405	9	2,22	-	2,67	2,70
139:	-	-	-	-	-	-	2608	30	1,15	-	-	1,15
TOTAL	**19762**	**241**	**1,22**	**110331**	**1255**	**1,14**	**15155**	**141**	**0,93***	**1,22**	**1,19**	**1,04**
EXTREMADURA												
23:	10576	95	0,90	28552	954	3,34	1604	59	3,68**	0,90	3,28	3,62**
87:	-	-	-	36302	665	1,83	2513	30	1,19	-	1,80	1,12
98:	-	-	-	5572	109	1,96	463	3	0,65	-	1,97	0,65
99:	-	-	-	4602	126	2,74	-	-	-	-	2,80	-
100:	-	-	-	2226	43	1,93	381	5	1,31	-	1,89	1,31
104:	-	-	-	6979	101	1,45	555	4	0,72	-	1,50	0,72
TOTAL	**10576**	**95**	**0,90**	**84233**	**1998**	**2,37**	**5516**	**101**	**1,83****	**0,90**	**2,35**	**1,78****
GALICIA												
24:	7996	100	1,25	7025	39	0,56	-	-	-	1,25	0,56	-
25:	8847	156	1,76	10096	15	0,15	-	-	-	1,76	0,15	-
29:	29874	601	2,01	67159	866	1,29	3620	28	0,77*	2,01	1,28	0,77*
78:	-	-	-	1072	34	3,17	-	-	-	-	3,17	-
92:	-	-	-	5463	52	0,95	-	-	-	-	1,01	-
119:	-	-	-	2659	35	1,32	408	3	0,74	-	1,32	0,74
127:	-	-	-	972	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
134:	-	-	-	1428	15	1,05	-	-	-	-	1,05	-
TOTAL	**46717**	**857**	**1,83**	**95874**	**1056**	**1,10**	**4028**	**31**	**0,77***	**1,83**	**1,10**	**0,77***
LA RIOJA												
39:	12746	476	3,73	26203	201	0,77	-	-	-	3,73	0,77	-
129:	-	-	-	1821	66	3,62	566	9	1,59	-	3,78	1,59
TOTAL	**12746**	**476**	**3,73**	**28024**	**267**	**0,95**	**566**	**9**	**1,59***	**3,73**	**0,97**	**1,59***
COMUNIDAD DE MADRID												
8:	-	-	-	22097	217	0,98	2214	47	2,12	-	0,95	1,95
22:	-	-	-	291	10	3,44	-	-	-	-	3,10	-
32:	12638	366	2,90	4637	98	2,11	-	-	-	2,90	2,11	-
34:	461	7	1,52	-	-	-	-	-	-	1,52	-	-
56:	11826	126	1,07	57228	698	1,22	-	-	-	1,07	1,15	-
93:	-	-	-	19507	154	0,79	-	-	-	-	0,78	-
96:	-	-	-	12500	63	0,50	-	-	-	-	0,51	-
112:	-	-	-	1468	16	1,09	8	0	0,00	-	1,02	0,00
113:	-	-	-	4446	44	0,99	530	9	1,70	-	0,99	1,70
114:	-	-	-	2291	41	1,79	-	-	-	-	1,79	-
115:	-	-	-	22983	274	1,19	1471	17	1,16	-	1,83	1,56
117:	-	-	-	294	1	0,34	-	-	-	-	0,34	-
133:	-	-	-	8969	87	0,97	-	-	-	-	0,95	-
138:	-	-	-	3437	5	0,15	-	-	-	-	0,15	-
TOTAL	**24925**	**499**	**2,00**	**160148**	**1708**	**1,07**	**4223**	**73**	**1,73***	**2,00**	**1,13**	**1,78***

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

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

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

(Sigue)

TABLA 3 (Continuación)

PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-85, 1986-2004 y 2005

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS + IVES.(a) Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA		
	1980-85			1986-2004			2005					
		Malformados			Malformados			Malformados		80-85	86-2004	2005
	Total RN	Nº.	%	Total RN	Nº.	%	Total RN	Nº.	%	%	%	%
REGIÓN DE MURCIA												
30:	7673	168	2,19	26126	510	1,95	1795	24	1,34*	2,19	1,96	1,34*
35:	1131	11	0,97	14800	153	1,03	-	-	-	0,97	1,05	-
59:	2491	70	2,81	14250	374	2,62	828	4	0,48*	2,81	2,64	0,48*
89:	-	-	-	93285	1250	1,34	7867	60	0,76	-	1,31	0,72
95:	-	-	-	13053	173	1,33	1306	10	0,77	-	1,35	0,77
103:	-	-	-	1371	11	0,80	-	-	-	-	0,87	-
105:	-	-	-	6382	38	0,60	1006	5	0,50	-	0,60	0,50
106:	-	-	-	508	7	1,38	-	-	-	-	1,38	-
107:	-	-	-	11799	36	0,31	1689	7	0,41	-	0,31	0,41
108:	-	-	-	181	0	0,00	-	-	-	-	0,00	-
TOTAL	**11295**	**249**	**2,20**	**181755**	**2552**	**1,40**	**14491**	**110**	**0,76***	**2,20**	**1,39**	**0,74***
COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA												
15:	15566	366	2,35	32039	357	1,11	739	12	1,62*	2,35	1,09	1,62*
TOTAL	**15566**	**366**	**2,35**	**32039**	**357**	**1,11**	**739**	**12**	**1,62***	**2,35**	**1,10**	**1,62***
PAÍS VASCO												
7:	24617	919	3,73	57096	504	0,88	4574	31	0,68*	3,73	0,92	0,68*
41:	3254	143	4,39	-	-	-	-	-	-	4,39	-	-
48:	3015	42	1,39	-	-	-	-	-	-	1,39	-	-
54:	1849	46	2,49	-	-	-	-	-	-	2,49	-	-
57:	15571	161	1,03	-	-	-	-	-	-	1,03	-	-
58:	2863	55	1,92	27056	336	1,24	2407	12	0,50*	1,92	1,24	0,46*
65:	266	8	3,01	1337	11	0,82	-	-	-	3,01	0,82	-
66:	38	0	0,00	10197	303	2,97	764	29	3,80	0,00	3,00	3,80
TOTAL	**51473**	**1374**	**2,67**	**95686**	**1154**	**1,21**	**7745**	**72**	**0,93***	**2,67**	**1,23**	**0,92***
ANDORRA												
101:	-	-	-	3989	44	1,10	-	-	-	-	1,13	-
TOTAL	**-**	**-**	**-**	**3989**	**44**	**1,10**	**-**	**-**	**-**	**-**	**1,13**	**-**
TOTAL ECEMC	**382390**	**8488**	**2,22**	**1663361**	**24395**	**1,47**	**106728**	**1183**	**1,11***	**2,22**	**1,51**	**1,19***

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

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

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

se podían detectar tan fácilmente. No obstante, la frecuencia registrada en Extremadura en 2005 es significativamente inferior a la del período 1986-2004, por lo que parece que esta Autonomía se ha incorporado a la tendencia general de descenso observada en otras Comunidades.

c) **Hospitales en los que la frecuencia ha aumentado:** Sólo ha habido 1 hospital, en el que ya se ha venido registrando durante varios años una frecuencia superior a la esperada, el Hospital San Pedro de Alcántara, de Cáceres, donde mejoró mucho la capacidad de detección de anomalías, y donde se está haciendo una recogida muy meticulosa de la información. Por tanto, se considera que el incremento de la frecuencia en dicho hospital se debe a mejoras técnico-metodológicas.

d) **Estudio de la prevalencia corregida al sumar las IVEs y considerando los partos referidos en los hospitales de los que proceden** (parte derecha de la tabla): Prácticamente no hay cambios con respecto a los resultados del análisis exclusivo de los recién nacidos, ya que

únicamente algunos hospitales han podido aportar datos sobre las IVEs. Las únicas modificaciones habidas no implican un cambio en la tendencia, sino que sólo se pierde la significación estadística observada en recién nacidos (en el Hospital del Río Hortega de Valladolid, el Hospital Dr. Trueta de Girona, el Hospital Dr. Peset de Valencia, y el total de la Comunidad Valenciana), o la tendencia registrada en recién nacidos se hace significativa al aplicar la corrección (en Castilla y León).

3. Prevalencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

En la Tabla 4 se incluye la evolución de la frecuencia neonatal de la serie habitual de 33 defectos congénitos, a lo largo de los tres períodos comentados: 1980-1985, 1986-2004, y 2005. Para la selección de estos defectos, se tuvo en cuenta el interés que pudiera tener el conocimiento de su frecuencia, por lo que los criterios aplicados fueron: su frecuencia relativamente elevada al nacimiento, o la consi-

TABLA 4

PREVALENCIA GLOBAL DE 33 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA, EN TRES PERIODOS DE TIEMPO: 1980-1985,1986-2004 Y 2005

	1980-1985			*1986-2004*			*2005*		
DEFECTO	*N.º*	*Por 10.000*	*LC 95%*	*N.º*	*Por 10.000*	*LC 95%*	*N.º*	*Por 10.000*	*LC 95%*
Cardiopatías/Anomalías grandes vasos**	318	8,32	(7,43-9,26)	2695	16,20	(15,60-16,82)	163	15,27	(13,02-17,71)
Hipospadias*	692	18,10	(16,77-19,47)	2510	15,09	(14,51-15,69)	120	11,24	(9,32-13,35)
Angiomas cutáneos*	501	13,10	(11,98-14,27)	1458	8,77	(8,32-9,22)	95	8,90	(7,20-10,78)
Apéndice preauricular*	481	12,58	(11,48-13,73)	1584	9,52	(9,06-10,00)	86	8,06	(6,44-9,85)
Síndrome de Down*	565	14,78	(13,58-16,02)	1822	10,95	(10,46-11,46)	79	7,40	(5,86-9,12)
Nevus*	404	10,57	(9,56-11,62)	1014	6,10	(5,73-6,48)	56	5,25	(3,96-6,71)
Micrognatia o retrognatia	246	6,43	(5,65-7,26)	964	5,80	(5,44-6,17)	54	5,06	(3,80-6,50)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial (5º dedo)*	276	7,22	(6,39-8,09)	904	5,43	(5,09-5,79)	52	4,87	(3,64-6,29)
Labio leporino ± fisura paladar*	248	6,49	(5,70-7,32)	863	5,19	(4,85-5,54)	44	4,12	(2,99-5,43)
Fisura del paladar*	199	5,20	(4,51-5,95)	729	4,38	(4,07-4,71)	44	4,12	(2,99-5,43)
Reducción de extremidades*	272	7,11	(6,29-7,98)	975	5,86	(5,50-6,24)	43	4,03	(2,91-5,32)
Pie zambo mayor (a)*	208	5,44	(4,73-6,20)	827	4,97	(4,64-5,32)	41	3,84	(2,76-5,11)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial (1º dedo)	90	2,35	(1,89-2,86)	429	2,58	(2,34-2,83)	34	3,19	(2,20-4,35)
Hidrocefalia	148	3,87	(3,27-4,52)	615	3,70	(3,41-4,00)	31	2,90	(1,97-4,02)
Sindactilia*	301	7,87	(7,01-8,79)	771	4,64	(4,31-4,97)	30	2,81	(1,90-3,91)
Atresia/estenosis de ano/recto	97	2,54	(2,06-3,07)	348	2,09	(1,88-2,32)	21	1,97	(1,22-2,90)
Atresia/estenosis de esófago	88	2,30	(1,85-2,81)	314	1,89	(1,68-2,10)	20	1,87	(1,14-2,89)
Agenesia renal unilateral**	22	0,58	(0,36-0,84)	179	1,08	(0,92-1,24)	18	1,69	(1,00-2,67)
Espina bífida*	181	4,73	(4,07-5,45)	434	2,61	(2,37-2,86)	16	1,50	(0,86-2,43)
Anoftalmía o microftalmía*	94	2,46	(1,99-2,98)	259	1,56	(1,37-1,75)	16	1,50	(0,86-2,43)
Anotia/Microtia (b)	68	1,78	(1,38-2,23)	234	1,41	(1,23-1,59)	13	1,22	(0,65-2,08)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	36	0,94	(0,66-1,27)	171	1,03	(0,88-1,19)	12	1,12	(0,58-1,96)
Displasia renal	34	0,89	(0,62-1,21)	150	0,90	(0,76-1,05)	12	1,12	(0,58-1,96)
Hernia o agenesia diafragmática*	107	2,80	(2,29-3,35)	255	1,53	(1,35-1,73)	11	1,03	(0,51-1,84)
Microcefalia*	81	2,12	(1,68-2,60)	282	1,70	(1,50-1,90)	11	1,03	(0,51-1,84)
Otras malposiciones mayores del pie (a)*	168	4,39	(3,75-5,08)	403	2,42	(2,19-2,67)	10	0,94	(0,45-1,72)
Onfalocele*	65	1,70	(1,31-2,14)	150	0,90	(0,76-1,05)	9	0,84	(0,39-1,60)
Genitales ambiguos*	41	1,07	(0,77-1,43)	123	0,74	(0,61-0,88)	7	0,66	(0,26-1,35)
Encefalocele*	49	1,28	(0,95-1,67)	80	0,48	(0,38-0,59)	3	0,28	(0,06-0,82)
Anencefalia*	178	4,65	(4,00-5,36)	137	0,82	(0,69-0,97)	2	0,19	(0,02-0,68)
Agenesia renal bilateral*	22	0,58	(0,36-0,84)	61	0,37	(0,28-0,46)	2	0,19	(0,02-0,68)
Gastrosquisis*	21	0,55	(0,34-0,81)	65	0,39	(0,30-0,49)	1	0,09	(0,00-0,52)
Defecto de la pared corporal (c)*	13	0,34	(0,18-0,58)	22	0,13	(0,08-0,19)	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.

derable morbi-mortalidad que provocan. Como se puede apreciar, algunos, más que defectos, son grupos de defectos (por ejemplo, las cardiopatías y anomalías de los grandes vasos, los angiomas cutáneos, los nevus, o las malposiciones de los pies). Los defectos han sido dispuestos en la Tabla 4 por orden decreciente de la frecuencia registrada en 2005. Para cada defecto se especifica, en cada período considerado, el número de casos registrados, la prevalencia por cada 10.000 recién nacidos, y el intervalo de confianza de dicha prevalencia al 95%. El intervalo de confianza indica dentro de qué rango puede oscilar la frecuencia poblacional de cada anomalía, sobre la base del tamaño de la muestra estudiada, y es útil para comparar frecuencias, ya que si los intervalos de confianza de dos cifras de frecuencia se imbrican, éstas no se consideran significativamente distintas, mientras que se puede inferir que difieren significativamente si sus intervalos de confianza son excluyentes entre sí. Los defectos más frecuentes en 2005 fueron, como viene siendo habitual: las *cardiopatías congénitas (incluyendo las alteraciones de los grandes vasos*) (cuya prevalencia neonatal fue de 15,27 casos por cada 10.000 nacimientos) y el *hipospadias* (11,24 por 10.000). Además, en el caso de las cardiopatías y alteraciones de grandes vasos, la tendencia ha sido creciente y estadísticamente significativa, como resultado de la mejora, diversificación y uso generalizado de las técnicas ecográficas que posibilitan su diagnóstico; no obstante, su frecuencia en 2005 es inferior a la registrada en 2004, de donde se deduce que el impacto de las IVEs está ejerciendo un efecto en sentido contrario, que se va haciendo cada vez mayor.

Del resto de defectos, únicamente destacar que la evolución de su frecuencia al nacimiento fue de descenso estadísticamente significativo para la mayoría (23 de los 33), excepto para la *agenesia renal unilateral*, que ha experimentado un incremento significativo a lo largo del tiempo, atribuible también a la mejora en las posibilidades de detección de esta alteración del desarrollo, cuyo hallazgo hace unos años era casual en muchos casos. En cuanto a los descensos observados, muchos de ellos son consecuencia directa del diagnóstico prenatal y subsecuente interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que el feto está afectado. Otros, que no son tan fácilmente detectables, pueden ser atribuibles al impacto indirecto del diagnóstico prenatal de otras alteraciones a las que se asocian, con el mismo resultado de interrupción del embarazo. Sería el caso, por ejemplo, de la *anoftalmía/microftalmía*, tal como se pudo constatar en los datos del ECEMC [Bermejo y cols., 1995]. En el caso del *hipospadias*, sin embargo, aún no se ha podido averiguar a qué fue debido el marcado descenso de la prevalencia que se registró en 1996 [Martínez-Frías y cols., 2004] y que se sigue manteniendo en el nuevo nivel desde entonces.

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

Para el análisis secular, se han considerado los 16 defectos habituales, que son los que generalmente están sometidos a vigilancia en los registros de defectos congénitos de otros países, dada su frecuencia y las consecuencias que conllevan para los individuos afectados.

En las **Gráficas 1**, se muestra la distribución por años de la frecuencia al nacimiento de cada uno de los 16 defectos. En cada gráfica (salvo en la del síndrome de Down) se han representado las distribuciones del *total de casos* con cada defecto, la de los casos *aislados* (que únicamente presentan la anomalía en cuestión) y la de los *asociados o polimalformados* (no sindrómicos), en los que el defecto se asocia a otras anomalías. En la gráfica del síndrome de Down se ha representado la distribución anual del total de casos y, además, se ha desglosado por una parte la de los casos en los que la edad materna era inferior a 35 años, y por otra la de aquellos cuyas madres tenían más de 34 años. En todas las gráficas se incluye, como un único punto inicial, la prevalencia correspondiente al período basal (1980-1985), con la cual pueden ser comparadas las frecuencias registradas en los años siguientes. Al pie de cada una de las gráficas se indican los siguientes datos procedentes del *análisis de regresión lineal*:

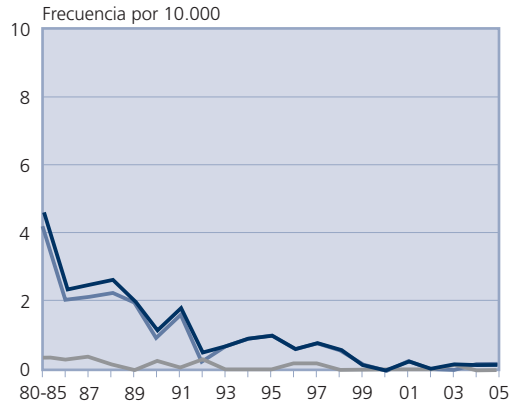
- Si el resultado de la ji-cuadrado con 1 grado de libertad ($\chi^2_{TEND.}$) es estadísticamente significativo: se incluye el valor de la ji-cuadrado, el de **p**, y el de la pendiente (**"b"**) de la recta de regresión correspondiente a la distribución (recuérdese que **b** es positivo si la tendencia es creciente, **b** es negativo si la tendencia es decreciente, y cuanto mayor es su valor absoluto, más vertical es la tendencia).
- Si el valor de la ji-cuadrado con k-2 grados de libertad ($\chi^2_{DESV.}$), siendo k el número de períodos considerados, es estadísticamente significativo (hay desviación significativa de la linealidad), también se ha incluido en las gráficas el valor de dicha χ^2_{DESV}.

Al efectuar dicho análisis, se ha podido comprobar (Gráficas-1) que, para 12 de los 16 defectos estudiados, la distribución del *total de casos* muestra una tendencia decreciente, aunque para algunos de ellos el descenso no ha sido lineal, sino que se desvía significativamente de la linealidad. La disminución del número de casos es fundamentalmente atribuible al impacto (directo o indirecto, tras la detección del propio defecto o de otras alteraciones a las que se asocia) de las IVEs sobre la frecuencia neonatal (salvo en el caso del hipospadias). Para 8 de los 12 defectos el descenso se ajusta a un modelo lineal: *espina bífida, encefalocele,*

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

GRÁFICAS 1
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2005

ANENCEFALIA

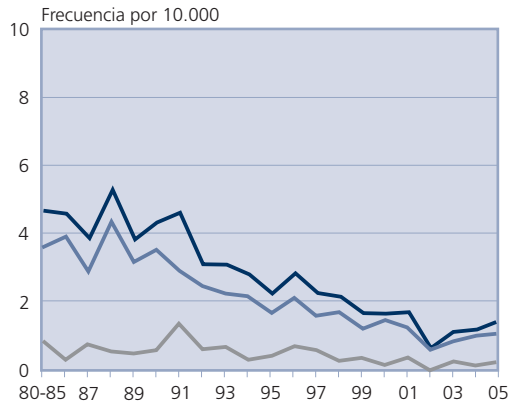


Aislada: $\chi^2_{TEND.}$ = 275,96; p<0,000001; b(0/000) = - 0,19
$\chi^2_{DESV.}$ = 92,54; p<0,000001

Asociada: $\chi^2_{TEND.}$ = 20,28; p<0,000001; b(0/000) = - 0,02

Total: $\chi^2_{TEND.}$ = 298,36; p<0,000001; b(0/000) = - 0,21
$\chi^2_{DESV.}$ = 89,63; p<0,000001

ESPINA BÍFIDA

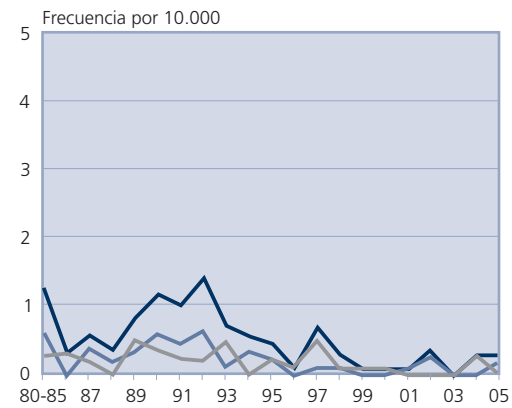


Aislada: $\chi^2_{TEND.}$ = 101,52; p<0,000001
b(0/000) = - 0,15

Asociada: $\chi^2_{TEND.}$ = 20,04; p= 0,000008
b(0/000) = - 0,03

Total: $\chi^2_{TEND.}$ = 131,94; p<0,000001
b(0/000) = - 0,20

ENCEFALOCELE

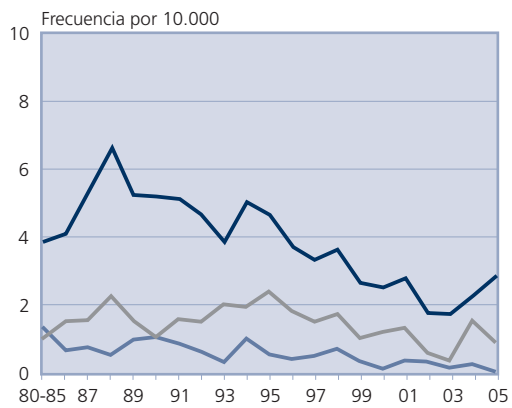


Aislado: $\chi^2_{TEND.}$= 26,07; p< 0,000001
b(0/000) = - 0,03

Asociado: $\chi^2_{TEND.}$= 7,83; p= 0,005
b(0/000) = - 0,01

Total: $\chi^2_{TEND.}$= 48,04; p<0,000001
b(0/000) = - 0,06

HIDROCEFALIA

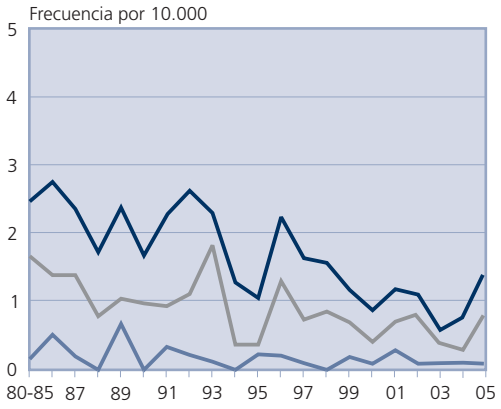


Aislada: $\chi^2_{TEND.}$= 41,90; p<0,000001
b(0/000) = - 0,05

Total: $\chi^2_{TEND.}$= 38,39; p<0,000001
b(0/000) = - 0,12
$\chi^2_{DESV.}$= 39,27; p<0,004

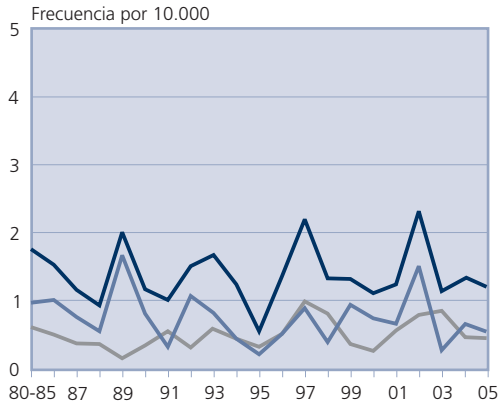
GRÁFICAS 1 (continuación)
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2005

ANOFTALMÍA / MICROFTALMÍA



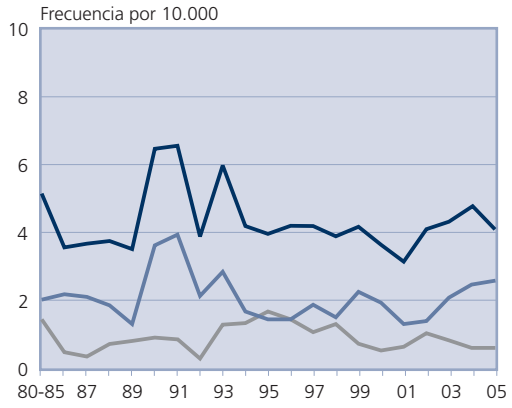
Asociada: $\chi^2_{TEND.}$ = 28,22; p<0,000001; b(0/000) = - 0,05
Total: $\chi^2_{TEND.}$ = 38,51; p<0,000001; b(0/000) = - 0,08

ANOTIA / MICROTIA



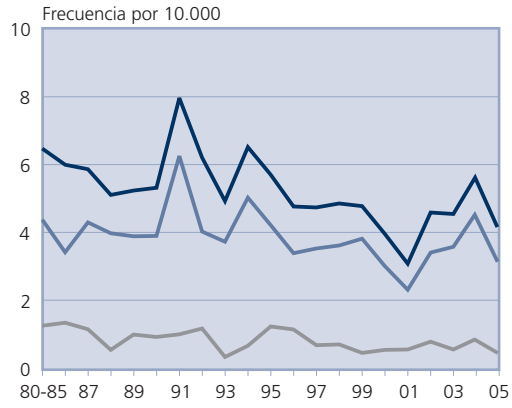
Resultados estadísticamente no significativos

FISURA DEL PALADAR



Asociada: $\chi^2_{TEND.}$ = 4,56 ; p=0,03; b(0/000) = - 0,02
Total: $\chi^2_{TEND.}$ = 5,93; p=0,01; b(0/000) = - 0,05
$X^2_{DESV.}$ = 31,08; p=0,04

LABIO LEPORINO ± F. PALADAR

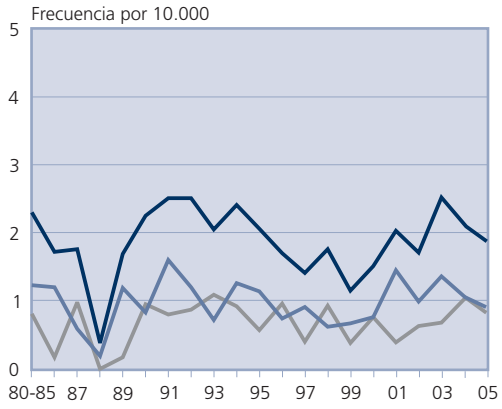


Aislado: $\chi^2_{TEND.}$= 7,61; p= 0,006 b(0/000) = - 0,06
Asociado: $\chi^2_{TEND.}$= 12,27; p= 0,0005 b(0/000) = - 0,03
Total: $\chi^2_{TEND.}$= 23,05; p<0,000001; b(0/000) = - 0,11

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

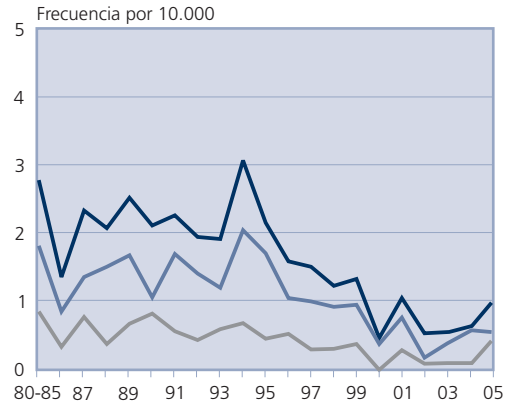
GRÁFICAS 1 (continuación)
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2005

ATR./ESTENOSIS DE ESÓFAGO



Resultados estadísticamente no significativos

HERNIA DIAFRAGMÁTICA

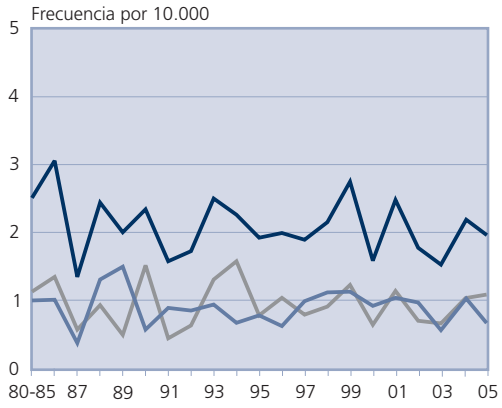


Aislada: $\chi^2_{TEND.}$ = 38,77; p<0,000001
b(0/000) = - 0,07

Asociada: $\chi^2_{TEND.}$ = 23,19; p< 0,000001
b(0/000) = - 0,03

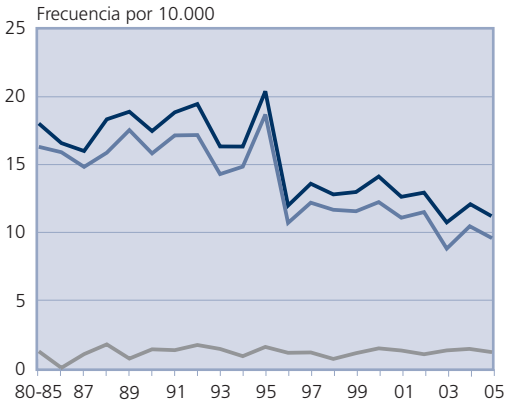
Total: $\chi^2_{TEND.}$ = 62,61; p<0,000001
b(0/000) = - 0,11

ATR./ESTENOSIS DE ANO/RECTO



Resultados estadísticamente no significativos

HIPOSPADIAS

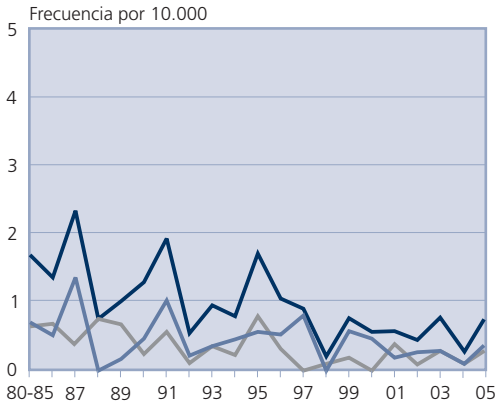


Aislado: $\chi^2_{TEND.}$ = 91,01; p<0,000001
b(0/000) = - 0,36
$\chi^2_{DESV.}$ = 37,87; p=0,006

Total: $\chi^2_{TEND.}$ = 82,94; p<0,000001
b(0/000) = - 0,37
$\chi^2_{DESV.}$ = 39,45; p=0,004

GRÁFICAS 1 (continuación)
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS. PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2005

ONFALOCELE

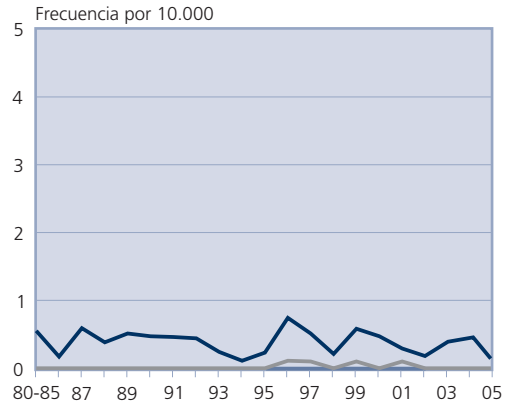


Aislado: $\chi^2_{TEND.}$ = 9,39 ; p= 0,002
b(0/000) = - 0,02

Asociado: $\chi^2_{TEND.}$ = 18,29; p= 0,00002
b(0/000) = - 0,03

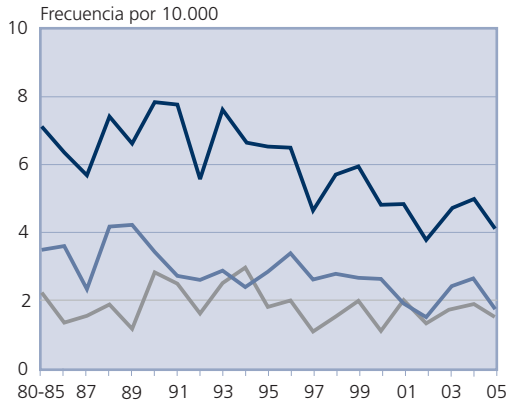
Total: $\chi^2_{TEND.}$ = 34,72; p<0,000001
b(0/000) = - 0,06

GASTROSQUISIS



Resultados estadísticamente no significativos

REDUCCIÓN DE EXTREMIDADES

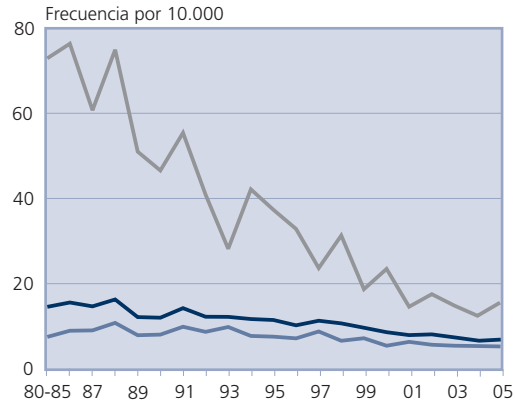


Aislado: $\chi^2_{TEND.}$= 19,75; p= 0,000009
b(0/000) = - 0,08

Asociado: $\chi^2_{TEND.}$= 4,91; p= 0,03
b(0/000) = - 0,03

Total: $\chi^2_{TEND.}$= 34,70; p<0,000001;
b(0/000) = - 0,15

SÍNDROME DE DOWN



EM <35 Años: $\chi^2_{TEND.}$= 23,99; p< 0,000001; b(0/000) = - 0,15

EM >34 Años: $\chi^2_{TEND.}$= 378,92; p<0,000001; b(0/000) = - 3,13
$\chi^2_{DESV.}$= 30,96; p=0,04;

Total: $\chi^2_{TEND.}$= 137,80; p<0,000001; b(0/000) = - 0,41

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

anoftalmía/microftalmía, labio leporino (con o sin paladar hendido), hernia diafragmática, onfalocele, defectos por reducción de extremidades y el total de casos con síndrome de Down. Sin embargo, para la *anencefalia*, *hidrocefalia*, *fisura del paladar*, e *hipospadias*, el descenso no ha sido lineal. Para la mayoría de los 12 defectos, la disminución de la frecuencia afecta tanto a los casos aislados como a los asociados a otras anomalías del desarrollo; sólo en el caso de la hidrocefalia y el hipospadias, el descenso se ha objetivado sólo para las formas aisladas, mientras que en la anoftalmía/microftalmía y la fisura del paladar el descenso sólo ha afectado significativamente a los casos polimalformados (por la dificultad de detección de las formas aisladas de estos dos últimos defectos).

En lo que respecta al *hipospadias*, su distribución secular ha sido muy peculiar, ya que fue prácticamente estable (entre 16 y 20,49 por 10.000) hasta 1995, en el año 96 descendió hasta 12,02 por 10.000, y desde entonces se ha mantenido por debajo de 14,02, en valores significativamente inferiores a la frecuencia basal del defecto. Dicha distribución fue objeto de una detallada investigación [Martínez-Frías y cols., 2004], sin que se haya podido clarificar, por el momento, el origen de la reducción de su prevalencia.

Por lo que se refiere a la intensidad del descenso, la anomalía para la cual éste ha sido mayor es el *síndrome de Down*, que viene disminuyendo anualmente a razón de un promedio de 4,1 niños menos con el síndrome por cada 100.000 nacimientos (0,41 por 10.000). Dicho descenso es mucho más acusado en el grupo de madres cuya edad es igual o superior a 35 años, ya que en este grupo de edad materna (asumiendo un descenso lineal) nacen cada año una media de 31,3 niños menos con síndrome de Down por cada 100.000 nacimientos, mientras que entre las madres más jóvenes el descenso medio anual es de 1,5 niños menos afectados por cada 100.000 nacimientos.

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

Además de la distribución temporal de la frecuencia, interesa conocer si esa distribución ha sido similar en todas las áreas, o si por el contrario hay ciertas particularidades en la misma en determinadas circunscripciones geográficas. Para ello, se analiza la distribución témporo-espacial de la frecuencia. En España, este tipo de estudio se suele realizar por Comunidades Autónomas. Estas, generalmente, tienen planes de sanidad propios y este hecho, junto con las características específicas de cada área, podrían marcar diferencias entre ellas. Para el análisis témporo-espacial se han seleccionado, teniendo en cuenta su frecuencia y la morbi-mortalidad que provocan, 18 defectos congénitos, que son los que habitualmente se analizan en el ECEMC bajo este enfoque, con el fin de vigilar su evolución. En las Tablas 5 a 10 se incluye la prevalencia al nacimiento de todos ellos en cada Comunidad Autónoma y para el total del ECEMC, en los tres períodos de tiempo que se vienen considerando. En cada una de las tablas mencionadas figuran los datos correspondientes a 3 de los defectos. Sobre dichos datos se han aplicado dos tipos de análisis: la prueba de *tendencia lineal* (análisis horizontal de las frecuencias registradas para cada defecto en cada Autonomía, en los 3 períodos estudiados); y la de *homogeneidad geográfica* en cada período (comparación vertical de los datos de las distintas Comunidades). En cuanto a la prueba de tendencia lineal (ji-cuadrado con 1 grado de libertad), los resultados estadísticamente significativos se han marcado con asteriscos a la derecha de la prevalencia registrada en el año 2005: un asterisco indica que la tendencia decreciente es estadísticamente significativa, y dos asteriscos indican un incremento significativo en la prevalencia neonatal del defecto en cuestión. El resultado de la prueba de homogeneidad geográfica (ji-cuadrado con k-1 grados de libertad, siendo k el número de Autonomías con datos disponibles en el período analizado) se incluye en la parte inferior de las tablas, habiendo señalado con un signo "+" los resultados estadísticamente significativos (y con un signo "-" los no significativos). El hecho de obtener un resultado significativo en la prueba de homogeneidad implica, en este caso, que la distribución geográfica es heterogénea y que hay diferencias entre las frecuencias registradas en las diversas Autonomías.

Por lo que se refiere al análisis de tendencia lineal para los datos globales del ECEMC, que figuran en la parte inferior de las Tablas 5 a 10, no se ha registrado ningún incremento, y para 14 de los 18 defectos se han detectado descensos estadísticamente significativos, que corresponden a: *anencefalia, espina bífida, encefalocele, anoftalmía/microftalmía, fisura del paladar, labio leporino, hernia diafragmática, agenesia renal bilateral, onfalocele, gastrosquisis, otros defectos de la pared corporal -excluyendo gastrosquisis-, defectos por reducción de extremidades, síndrome de Down e hipospadias*. Los resultados de este tipo de análisis muestran alguna diferencia con respecto al análisis secular efectuado tras desglosar los datos año a año, por ejemplo al estudiar la hidrocefalia, defecto para el cual el análisis anual fue suficientemente potente como para objetivar un descenso, que aunque no ha sido lineal, sí es estadísticamente significativo (Gráficas-1), pero no se ha podido detectar al agrupar los datos en 3 períodos (Tabla 6), precisamente por no haber sido constante y haber estado sujeto

TABLA 5

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

	Anencefalia			*Espina bífida*			*Encefalocele*		
	1980-1985	*1986-2004*	*2005*	*1980-1985*	*1986-2004*	*2005*	*1980-1985*	*1986-2004*	*2005*
Andalucía	4,54	0,87	0,76*	3,78	2,82	0,76	1,01	0,43	0,76
Aragón	-	0,82	0,00	-	2,89	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	3,89	0,29	0,00*	1,94	1,18	0,00	1,94	0,00	0,00*
Islas Baleares (a)	0,00	0,00	0,00	13,42	2,18	0,00*	0,00	0,00	0,00
Canarias	0,00	0,00	0,00	3,21	2,50	0,00	6,43	0,36	0,00*
Cantabria	-	0,00	0,00	-	1,95	0,00	-	0,22	0,00
Castilla-La Mancha	5,08	1,15	0,99*	4,14	2,83	0,99	1,32	0,53	0,99
Castilla y León	4,36	1,36	0,00*	4,76	2,80	1,40*	1,39	0,50	0,00*
Cataluña	5,61	0,42	0,00*	5,89	2,25	0,94*	1,68	0,24	0,00*
Comunidad Valenciana	3,54	0,54	0,00*	2,53	1,72	1,98	0,51	0,54	0,66
Extremadura	1,89	1,31	0,00	2,84	1,42	3,63	0,95	0,24	0,00
Galicia	4,28	1,04	0,00*	5,99	3,23	2,48*	1,71	0,42	0,00*
La Rioja	6,28	0,36	0,00*	5,49	1,07	0,00*	0,78	0,36	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	0,94	0,00*	3,21	2,31	2,37	1,60	0,75	0,00
Región de Murcia	7,08	1,05	0,00*	8,85	4,02	3,45	1,77	0,83	0,00
Comunidad Foral de Navarra	3,85	0,31	0,00*	7,07	1,56	0,00*	0,64	0,94	0,00
País Vasco	5,05	0,52	0,00*	4,27	3,14	0,00	0,78	0,42	0,00
Andorra	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	**4,65**	**0,82**	**0,19***	**4,73**	**2,61**	**1,50***	**1,28**	**0,48**	**0,28***
Chi^2(k-1):	8,53	30,03	7,30	18,58	34,92	10,27	11,50	16,27	5,55
p<0,05:	—	+	—	—	+	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
**: Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.
(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.
Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

TABLA 6

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

	Hidrocefalia			*Anoftalmía o Microftalmía*			*Anotia/Microtia (a)*		
	1980-1985	*1986-2004*	*2005*	*1980-1985*	*1986-2004*	*2005*	*1980-1985*	*1986-2004*	*2005*
Andalucía	4,28	3,41	2,27	2,52	0,98	3,78	1,51	1,25	1,51
Aragón	-	4,54	0,00	-	0,82	0,00	-	2,06	0,00
Principado de Asturias	3,89	4,42	0,00	1,94	1,18	5,99	0,00	0,88	0,00
Islas Baleares (b)	4,47	2,91	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,46	0,00
Canarias	3,21	4,99	4,75	6,43	1,96	2,38	0,00	1,07	0,00
Cantabria	-	3,25	2,81	-	0,43	2,81	-	1,52	0,00
Castilla-La Mancha	2,64	4,17	0,00	2,82	1,77	0,99	1,69	1,63	0,00
Castilla y León	3,57	4,38	8,41	4,17	2,73	4,21	2,38	1,44	1,40
Cataluña	4,21	4,13	2,81	0,84	0,91	0,00	2,24	1,27	1,87
Comunidad Valenciana	3,04	2,72	5,28	3,54	1,63	1,32	1,01	1,18	0,66
Extremadura	3,78	2,97	5,44	5,67	1,66	0,00*	1,89	1,31	1,81
Galicia	4,50	2,40	0,00*	1,28	1,46	0,00	1,50	1,25	2,48
La Rioja	3,92	1,07	0,00	0,78	0,00	0,00	0,78	1,43	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	4,00	0,00	4,01	2,19	2,37	1,60	1,12	0,00
Región de Murcia	2,66	3,85	2,76	0,00	1,98	0,69	2,66	1,82	2,07
Comunidad Foral de Navarra	3,85	3,12	0,00	3,21	0,94	0,00	2,57	1,25	27,06
País Vasco	4,47	3,76	1,29	1,36	1,25	0,00	1,94	1,78	0,00
Andorra	-	5,01	-	-	0,00	-	-	2,51	-
Total:	**3,87**	**3,70**	**2,90**	**2,46**	**1,56**	**1,50***	**1,78**	**1,41**	**1,22**
Chi^2(k-1):	4,85	22,87	20,27	30,25	41,59	16,95	6,24	8,22	47,32
p<0,05:	—	—	—	+	+	—	—	—	+

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
** : Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.
(a): Anotia/Microtia con atresia o estenosis del conducto auditivo.
(b): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.
Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

TABLA 7

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

	Fisura paladar			*Labio leporino ± fisura paladar*			*Hernia diafragmática*		
	1980-1985	*1986-2004*	*2005*	*1980-1985*	*1986-2004*	*2005*	*1980-1985*	*1986-2004*	*2005*
Andalucía	3,78	4,61	2,27	8,06	4,12	6,05*	2,52	1,14	0,76*
Aragón	-	4,12	5,63	-	4,12	5,63	-	1,24	0,00
Principado de Asturias	1,94	5,90	5,99	5,83	6,49	11,98	9,72	1,47	0,00*
Islas Baleares(a)	0,00	8,00	5,36	4,47	3,64	0,00	0,00	0,00	0,00
Canarias	3,21	4,28	2,38	9,64	4,99	9,50	3,21	1,43	0,00
Cantabria	-	4,34	2,81	-	6,73	2,81	-	0,65	0,00
Castilla-La Mancha	7,16	4,79	3,94*	4,52	5,80	3,94	2,82	1,39	1,97
Castilla y León	3,77	4,09	4,21	8,33	5,38	7,01	3,77	2,44	0,00*
Cataluña	3,93	5,52	2,81	8,14	5,46	2,81*	1,96	1,82	3,74
Comunidad Valenciana	4,05	3,72	3,96	3,54	4,44	2,64	2,02	1,27	0,00
Extremadura	6,62	5,94	5,44	5,67	5,34	5,44	3,78	1,42	0,00*
Galicia	6,64	3,75	0,00*	5,14	4,80	0,00	1,93	1,77	0,00
La Rioja	7,06	2,14	0,00*	5,49	3,93	17,67	3,92	1,43	0,00
Comunidad de Madrid	4,41	3,12	0,00	7,22	5,12	7,10	2,01	0,94	2,37
Región de Murcia	5,31	4,18	5,52	7,97	6,27	0,69*	2,66	2,20	0,69
Comunidad Foral de Navarra	3,21	3,75	13,53	7,07	3,43	27,06	5,78	2,18	0,00*
País Vasco	6,61	4,08	10,33	6,22	4,91	2,58	2,14	1,36	2,58
Andorra	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	**5,20**	**4,38**	**4,12***	**6,49**	**5,19**	**4,12***	**2,80**	**1,53**	**1,03***
Chi²(k-1):	18,04	28,75	15,72	14,48	20,93	29,73	21,11	26,80	16,06
p<0,05:	—	+	—	—	—	+	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

**: Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 8

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

	Atresia/estenosis de esófago			*Atresia/estenosis de ano/recto*			*Agenesia renal bilateral*		
	1980-1985	*1986-2004*	*2005*	*1980-1985*	*1986-2004*	*2005*	*1980-1985*	*1986-2004*	*2005*
Andalucía	3,78	1,84	1,51*	2,77	2,22	0,76	0,00	0,27	0,00
Aragón	-	2,47	0,00	-	0,82	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	1,94	2,65	17,97**	7,77	1,47	0,00*	1,94	0,59	0,00
Islas Baleares(a)	4,47	3,64	0,00	8,95	2,91	0,00	0,00	0,00	0,00
Canarias	12,85	3,39	7,13	0,00	1,43	2,38	0,00	0,18	0,00
Cantabria	-	1,74	2,81	-	0,65	2,81	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha	1,88	2,16	0,00	3,01	2,11	1,97	0,19	0,38	0,00
Castilla y León	2,58	2,15	1,40	2,38	2,51	2,80	0,99	0,79	0,00
Cataluña	2,81	1,33	2,81	2,81	2,12	3,74	1,12	0,36	0,94
Comunidad Valenciana	1,52	1,09	1,98	1,01	1,45	3,30	0,51	0,27	0,00
Extremadura	0,95	2,37	1,81	1,89	3,21	3,63	0,95	0,47	0,00
Galicia	1,28	1,88	0,00	2,78	2,82	2,48	0,43	0,21	0,00
La Rioja	0,78	1,07	0,00	7,06	0,71	0,00*	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	2,81	1,56	0,00	0,40	1,62	0,00	0,00	0,19	2,37
Región de Murcia	0,89	1,98	2,07	2,66	2,42	1,38	0,89	0,66	0,00
Comunidad Foral de Navarra	4,50	1,87	0,00	2,57	2,18	0,00	0,64	0,62	0,00
País Vasco	1,55	1,57	0,00	1,55	2,30	0,00	0,78	0,21	0,00
Andorra	-	2,51	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	**2,30**	**1,89**	**1,87**	**2,54**	**2,09**	**1,97**	**0,58**	**0,37**	**0,19***
Chi²(k-1):	30,81	21,87	36,00	29,52	25,80	9,22	11,56	20,63	15,63
p<0,05:	+	—	+	+	—	—	—	—	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

**: Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

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

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

TABLA 9

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

	Onfalocele			*Gastrosquisis*			*Defecto de pared corporal (a)*		
	1980-1985	*1986-2004*	*2005*	*1980-1985*	*1986-2004*	*2005*	*1980-1985*	*1986-2004*	*2005*
Andalucía	0,50	0,92	3,03**	1,26	0,33	0,00*	0,50	0,00	0,00*
Aragón	-	1,65	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00
Principado de Asturias	0,00	0,59	0,00	1,94	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Islas Baleares(b)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,47	0,00	0,00*
Canarias	0,00	0,54	0,00	0,00	1,43	2,38	0,00	0,00	0,00
Cantabria	-	0,65	0,00	-	0,43	0,00	-	0,00	0,00
Castilla-La Mancha	2,45	0,91	0,99*	0,38	0,29	0,00	0,19	0,14	0,00
Castilla y León	2,58	1,15	1,40*	0,40	0,29	0,00	0,40	0,22	0,00
Cataluña	0,28	0,67	0,94	0,56	0,18	0,00	0,00	0,18	0,00
Comunidad Valenciana	0,00	0,73	0,66	0,51	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Extremadura	1,89	1,90	1,81	0,00	0,59	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia	1,93	1,04	0,00	0,64	0,73	0,00	0,21	0,31	0,00
La Rioja	3,14	0,36	0,00*	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Comunidad de Madrid	1,20	0,81	0,00	0,00	0,19	0,00	0,00	0,31	0,00
Región de Murcia	2,66	1,05	0,00*	0,00	0,77	0,00	0,00	0,28	0,00
Comunidad Foral de Navarra	1,28	0,94	0,00	1,28	0,00	0,00*	0,64	0,00	0,00
País Vasco	2,53	0,52	0,00*	0,58	0,73	0,00	0,78	0,00	0,00*
Andorra	-	0,00	-	-	0,00	-	-	0,00	-
Total:	**1,70**	**0,90**	**0,84***	**0,55**	**0,39**	**0,09***	**0,34**	**0,13**	**0,00***
Chi^2 (k-1):	21,66	19,49	12,23	11,16	42,99	24,36	19,99	19,58	-
p<0,05:	—	—	—	—	+	—	—	—	—

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

TABLA 10

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

	Reducción extremidades			*Síndrome de Down*			*Hipospadias*		
	1980-1985	*1986-2004*	*2005*	*1980-1985*	*1986-2004*	*2005*	*1980-1985*	*1986-2004*	*2005*
Andalucía	6,80	4,99	4,54	15,37	13,61	5,30*	12,35	13,71	14,37
Aragón	-	4,95	16,90	-	11,14	0,00	-	8,25	0,00
Principado de Asturias	5,83	7,08	11,98	23,32	10,32	23,97	33,04	16,22	11,98*
Islas Baleares(a)	8,95	1,46	5,36	4,47	13,10	5,36	22,37	22,56	16,07
Canarias	12,85	6,06	2,38	12,85	7,49	11,88	16,07	9,63	0,00*
Cantabria	-	5,42	2,81	-	9,98	8,43	-	27,33	19,67
Castilla-La Mancha	7,34	6,90	4,93	15,63	12,37	8,87*	19,02	16,30	8,87*
Castilla y León	5,95	8,54	4,21	14,68	12,42	7,01	11,51	15,29	9,81
Cataluña	8,14	5,22	2,81*	16,55	8,25	7,48*	22,44	17,84	10,29*
Comunidad Valenciana	5,57	4,08	3,30	10,63	7,52	5,94	19,23	12,96	9,90*
Extremadura	0,95	7,00	1,81	15,13	10,68	5,44	17,02	20,42	16,32
Galicia	8,13	3,96	0,00*	12,63	7,82	2,48*	20,12	13,14	19,86*
La Rioja	11,77	2,85	0,00*	12,55	8,21	0,00	24,32	19,27	35,34
Comunidad de Madrid	5,22	5,56	9,47	16,45	12,80	16,58	15,65	11,05	14,21
Región de Murcia	7,97	6,11	4,14	22,13	12,10	10,35*	16,82	18,16	13,80
Comunidad Foral de Navarra	8,99	7,80	13,53	14,78	15,92	0,00	28,91	13,42	0,00*
País Vasco	7,19	6,27	1,29	13,60	9,30	2,58*	18,07	7,84	2,58*
Andorra	-	5,01	-	-	0,00	-	-	10,03	-
Total:	**7,11**	**5,86**	**4,03***	**14,78**	**10,95**	**7,40***	**18,10**	**15,09**	**11,24***
Chi^2 (k-1):	16,30	51,37	20,05	14,66	80,25	21,86	45,02	170,70	25,54
p<0,05:	—	+	—	—	+	—	+	+	—

* : Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
**: Existe tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.
(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.
Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada periodo de tiempo.

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

a oscilaciones. Por el contrario, en el caso de la gastrosquisis, por su baja frecuencia, al agrupar los datos en sólo 3 períodos, se ha observado una tendencia de descenso estadísticamente significativa (Tabla 9) que no se pudo detectar al realizar el análisis año a año, por la excesiva dispersión de la muestra de casos.

Los descensos observados en los datos globales del ECEMC, se han hecho patentes también en muchas Comunidades Autónomas a lo largo del tiempo para muchos de los defectos analizados (Tablas 5 a 10). Dichos descensos, como se ha venido comentando en este capítulo, son resultado, fundamentalmente, del impacto de las IVEs en cada Autonomía. En cuanto al análisis temporal por Comunidades, hay que destacar también que los únicos incrementos estadísticamente significativos de la frecuencia se han observado para la *atresia/estenosis de esófago* en el Principado de Asturias (Tabla 8), y el *onfalocele* en Andalucía (Tabla 9). El incremento de atresia/estenosis de esófago en Asturias es debido al registro de 3 casos en el año 2005, y al analizar detalladamente sus historias, no presentan, aparentemente, ninguna característica común que pudiera hacer pensar en un único factor causal circunscrito al área del Principado. Lo mismo se puede afirmar por lo que respecta a los 4 casos de onfalocele registrados en 2005 en Andalucía, y que han dado lugar al incremento comentado.

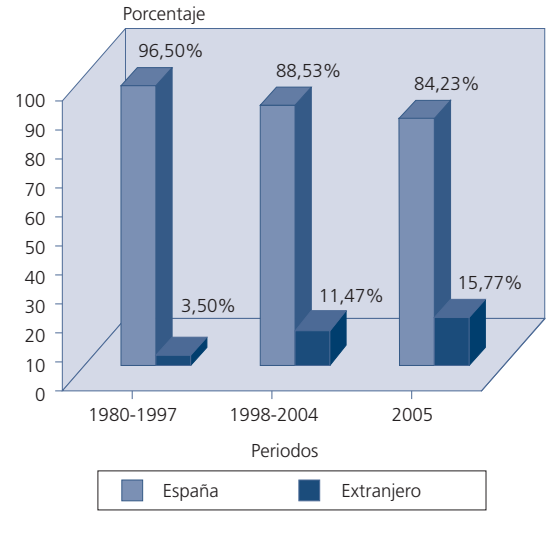
Al observar los resultados del análisis de homogeneidad, se aprecia una tendencia general hacia la homogeneización de las frecuencias de los distintos defectos en el último año. Ello es debido a la implantación progresiva de mejoras en el campo del diagnóstico prenatal (e incluso postnatal), que no se han producido al mismo tiempo en todas las Comunidades. Del análisis de homogeneidad geográfica en el año 2005, únicamente destacar las diferencias entre Autonomías detectadas para la *anotia/microtia, labio leporino, y atresia/estenosis de esófago. En el caso de la anotia/microtia*, la heterogeneidad geográfica es atribuible al registro de 2 casos en la Comunidad Foral de Navarra, que son clínicamente diferentes, y que aparentemente no comparten ninguna característica que pudiera considerarse causante del defecto. En cuanto al *labio leporino*, la heterogeneidad es también atribuible al nacimiento de 2 casos en Navarra, de los que uno presenta trisomía 18, y en el otro no se identificó ninguna peculiaridad que llevara a pensar en un factor causal circunscrito al área de Navarra. Finalmente, por lo que respecta a la *atresia/estenosis de esófago*, la heterogeneidad geográfica es debida al nacimiento, ya comentado más arriba, de 3 casos en el Principado de Asturias, en los que no se han encontrado indicios comunes de causalidad. Aún así, para los tres defectos mencionados, se mantendrán sus frecuencias bajo estrecha vigilancia.

6. Análisis de la procedencia y etnia de los padres

Dada la evolución demográfica que está teniendo España, donde en los últimos años se está registrando un notable incremento de población inmigrante, y teniendo en cuenta que ésta tiene, generalmente, unas características genéticas y socio-sanitarias diferentes a las de la población autóctona española, y que éstas afectan a la frecuencia de defectos congénitos [Martínez-Frías, 1998], se trata de un aspecto que se viene vigilando en el ECEMC desde hace ya algunos años.

En la Gráfica 2 se muestra la distribución actualizada hasta 2005, de los padres de los controles del ECEMC según su país de procedencia, en tres períodos de tiempo. En ella se aprecia claramente el incremento (estadísticamente significativo) de parejas nacidas en el extranjero que están teniendo hijos en España. Dicho porcentaje, era sólo del 3,5% en el período 1980-1997, y en 2005 asciende al 15,77%, que es una cifra 4,5 veces superior. Este porcentaje más reciente es totalmente concordante con el publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre el Movimiento Natural de la Población, basado en los datos provisionales para el año 2005, según los cuales, los nacimientos de madre extranjera suponen el 15% del total en España [INE, 2006].

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

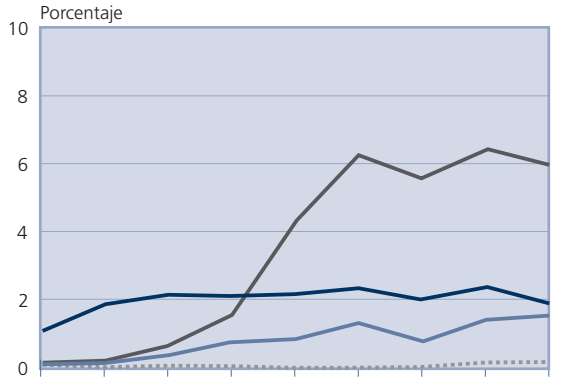


$\chi^2_{TEND.}$ = 844,72; p<0,000001

En la Gráfica 3 se ha representado la distribución temporal de los controles por etnias diferentes a la blanca. Como se puede apreciar, todos esos grupos étnicos han seguido una evolución creciente (dado el signo positivo de **b**), que es estadísticamente significativa, salvo en el caso del grupo Oriental. Evidentemente, estos incrementos implican un descenso también significativo de la etnia blanca. Hay que tener en cuenta que estos datos proceden de los registros de partos hospitalarios, lo que significa que en algunos casos, como ocurre por ejemplo con la etnia gitana, el incremento mostrado en la gráfica puede ser reflejo de su progresiva incorporación al sistema sanitario.

Así pues, de las distribuciones incluidas en las Gráficas 2 y 3, se deduce la importancia numérica actual de la población de procedencia extranjera y de etnias diferentes a la blanca en nuestro país, por lo que estas dos características han de tenerse en cuenta a la hora de efectuar estudios, tanto descriptivos como analíticos, sobre defectos congénitos.

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



Etnia	$\chi^2_{TEND.}$	b	p
Negra	111,18	19,62	<0,000001
Oriental	0,36	0,37	No significativa
Gitana	16,02	14,46	0,00006
Otras	743,69	89,16	<0,000001

Comentarios Finales

A lo largo del presente capítulo se han presentado los hallazgos más recientes procedentes de los principales análisis de vigilancia epidemiológica que se llevan a cabo de forma sistemática en el ECEMC. Cabe destacar las siguientes conclusiones:

- No se han objetivado cambios reseñables con respecto a los hallazgos procedentes de los análisis realizados el año anterior.
- El descenso de la prevalencia neonatal de los defectos congénitos que habitualmente son sometidos a vigilancia, continúa siendo una constante, que sigue siendo atribuible, fundamentalmente, al impacto de las IVEs en una cierta proporción de gestaciones en las que se detectan alteraciones en el feto.
- No se han detectado incrementos desusados de la frecuencia al nacimiento que hayan podido ser correlacionados con variaciones en los factores responsables de los defectos congénitos en nuestro medio.
- La capacidad que tiene el ECEMC de desglosar los datos en diferentes períodos, y de agruparlos en diversas áreas geográfico-administrativas, ha mostrado ser de utilidad para poder correlacionar las variaciones en las frecuencias con diversas circunstancias que componen la realidad del problema de los defectos congénitos en nuestro país. Así, por ejemplo, el disponer de datos del período previo y posterior a la aprobación en España de la ley por la que se regulan las IVEs, ha permitido estimar cuál está siendo su impacto sobre la frecuencia neonatal de los defectos congénitos. Del mismo modo, al poder agrupar los datos por Comunidades Autónomas, es posible sentar las bases para tratar de evaluar, comparativamente incluso, los diferentes planes de acción e intervención diseñados en cada una de ellas.
- La disponibilidad de datos en el ECEMC sobre un amplio grupo de alrededor de 312 variables por cada niño, constituye un complemento que confiere una gran potencia y versatilidad a este programa de vigilancia epidemiológica, ya que permite, llegado el caso, tratar de confirmar o descartar la posible relación de esas variables con las eventuales variaciones de la frecuencia que se detectan continuamente.

Para finalizar, únicamente subrayar la importancia de disponer de un sistema de probada eficacia, como el ECEMC que, con sus 30 años de experiencia, aborda, entre otros aspectos de la investigación sobre los defectos congénitos, la vigilancia epidemiológica de sus frecuencias. De este modo, se conocen los patrones (temporal, geográfico y témporo-espacial) que sigue la ocurrencia de los defectos congénitos en España, lo cual, además de ser fundamental para la planificación de los recursos asistenciales necesarios para la atención a los casos, sirve como base para la formulación de hipótesis en relación con posibles factores causales y preventivos que puedan alterar los patrones normales. Así pues, siendo conscientes en el ECEMC de la importan-

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

cia de esta faceta, dentro del enfoque multidisciplinario del programa, se viene dedicando un considerable esfuerzo a la misma para tratar de contribuir de esta forma a la investigación y prevención primaria de los defectos congénitos, tan necesaria en nuestro país.

Referencias

Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML (2005): Anomalías congénitas en España: vigilancia epidemiológica en el último cuarto de siglo (1980-2004). Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol V(4):62-85.

Bermejo E, Martínez-Frías ML (1995): Estudio de la prevalencia de recién nacidos con anoftalmía/microftalmía en España (1980-1993). Prog Diagn Pren 7:211-222.

California Birth Defects Monitoring Program (CBDMP) (1999): Investigating clusters of birth defects: Guidelines for a systematic approach. Acceso: http://www.cbdmp.org/pdf/investbdclusters.pdf

Centers for Disease Control (CDC) (1990): Guidelines for Investigating Clusters of Health Events.
Acceso:
http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/00001797.htm

EUROCAT web page (2006):
Acceso: http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/tables.html

EUROCAT Working Group (2002): Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. University of Ulster. Newtownabbey.

EUROCAT-Cluster Advisory Service (2003): Cluster Investigation Protocols.
Acceso: http://www.eurocat.ulster.ac.uk/clusterinvprot.html

Fiore BJ, Hanrahan LP, Anderson HA (1990): Public Health Response to reports of clusters. Am J Epidemiol 132(1 Suppl):S14-22.

ICBDMS (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems) (2004): Annual Report 2004 with data for 2002. Ed. ICBD. Roma. Acceso: http://www.icbd.org/document/AR2004/index.htm

INE (Instituto Nacional de Estadística) (2006): Nota de prensa del 16 de Junio de 2006. Acceso: http://www.ine.es/prensa/mnp_prensa.htm

Instituto Nacional de Estadística (2006): Movimiento natural de la población española 2004. Ed. INE. Madrid.

Martínez-Frías ML (1979) Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías. Madrid.

Martínez-Frías ML (1987) Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías. Madrid.

Martínez-Frías ML (1995) Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías. Madrid.

Martínez-Frías ML (1998): Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. An Esp Pediatr 48:395-400.

Martínez-Frías ML (2003): Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid.

Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E (2000): Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. Progr Obstet Ginecol 43:403-409.

Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L (2004): Secular Decreasing Trend of the Frequency of Hypospadias among Newborn Male Infants in Spain. Birth Defects Res (Part A): Clin Mol Teratol 70:75-81.

Ministerio de Sanidad y Consumo (2006): Página web.
Acceso: http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/home.htm

Washington State Department of Health Guidelines (2001)
Acceso: http://www.doh.wa.gov/EHSPHL/Epidemiology/NICE/publications/ClusterProt.pdf

IV.
ARTÍCULO ESPECIAL

SÍNDROME DE INTERVALO QT LARGO CONGÉNITO

F. Centeno Malfaz, B. Bello Martínez, A.I. Beltrán Pérez, C. Alcalde Martín, C. López García.

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Summary

Title: Congenital long QT syndrome.

The long QT syndrome (LQTS) is an hereditary disease that produces a malfunction on the sodium and potassium channels of the heart and lengthens the duration of the cardiac repolarization stage. It is characterized by the appearance of syncopes, arrhythmias and even sudden death. There are two variants of the congenital LQTS: the autosomal dominant Romano-Ward syndrome and the autosomal recessive Jervell-Lange-Nielsen syndrome, that is associated with sensorineural deafness and is less frequent than the other type. The diagnosis is made from the clinical criteria, the electrocardiogram and the family history. In the last few years, molecular studies have been developed, opening new possibilities not only for its diagnosis but also for the treatment of these patients.

Introducción

El síndrome de intervalo QT largo congénito (SQTL) es una enfermedad hereditaria que condiciona una disfunción de los canales de sodio y potasio del corazón, produciéndose un enlentecimiento de la fase de repolarización cardiaca.

Existen dos tipos de SQTL congénito: el síndrome de Jervell-Lange-Nielsen, que asocia sordera neurosensorial, y el síndrome de Romano-Ward, más frecuente que el anterior. Su incidencia se estima en 1/5.000, siendo más frecuente en mujeres. Habitualmente la primera manifestación se produce antes de los 40 años, con una edad media de 9, 12 y 16 años para los tres principales subtipos de SQTL congénito (SQTL1, SQTL2 y SQTL3 respectivamente).

La clínica más frecuente consiste en la aparición de síncopes de repetición, generalmente durante el ejercicio o tras recibir algún tipo de estímulo, pudiendo presentarse en forma de muerte súbita.

El diagnóstico se basa en la clínica y el electrocardiograma, junto a la historia familiar. En los últimos años se han desarrollado estudios de genética molecular.

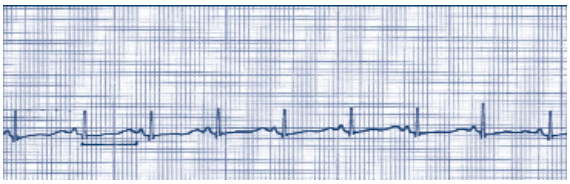
La prevención y el tratamiento de las arritmias ventriculares son la base del tratamiento de estos pacientes. Los pilares básicos son la utilización de los betabloqueantes, la colocación de un marcapasos definitivo o de un desfibrilador automático implantable, así como la simpatectomía izquierda en algunos pacientes. En los últimos años se están desarrollando tratamientos gen-específicos. En todos los casos es fundamental conocer y evitar los fármacos y las situaciones que pueden desencadenar las arritmias.

Caso Clínico

Gestante sana de 34 años, con antecedente de 2 abortos y un recién nacido sano previos, remitida a las 28 semanas de gestación a la unidad de cardiología fetal para descartar bloqueo auriculoventricular en el feto por presentar una bradicardia persistente. Se realiza ecocardiografía fetal objetivándose un corazón anatómicamente normal con una bradicardia fetal en torno a 95 lpm sin otras alteraciones del ritmo, descartándose el bloqueo auriculoventricular completo mediante el modo M.

A las 31+6 semanas nace mediante cesárea una recién nacida mujer, de 1.770 gramos de peso, 42 cm de talla y 30,5 cm de perímetro cefálico, sin rasgos dismórficos, que presenta una bradicardia de 90 lpm. En el electrocardiograma (ECG) se aprecia la presencia de un intervalo QT prolongado (Figura 1).

FIGURA 1
INTERVALO QT PROLONGADO, CON QT CORREGIDO DE 0,62



Como antecedentes familiares, un tío materno de la niña falleció al mes de vida de forma súbita, sin que se llegara a ningún diagnóstico. Además un primo de la niña falleció en periodo neonatal por insuficiencia cardiaca debido a taquicardia juncional, y una hermana del mismo presentó también en periodo neonatal una taquicardia juncional que se controló con medicación, estando en la actualidad asintomática. No hay antecedentes de sordera congénita en la familia.

La niña fue dada de alta a los 31 días de vida, asintomática y con exploración física normal, recibiendo tratamiento con propranolol oral. Las ecografías cerebral, abdominal, cardiaca y de caderas fueron normales. En el registro de Holter se objetivó la presencia de una extrasistolia supraventricular sin repercusión clínica.

El estudio genético demostró la presencia en la niña de la mutación p.W188fs en el gen KCNQ1 y de la mutación p.P926fs en el gen KCNH2. La madre es portadora de la mutación p.W188fs del gen KCNQ1 y el padre es portador de la mutación p.P926fs del gen KCNH2, estando el otro niño libre de ambas.

Durante los primeros 18 meses de vida la niña ha presentado varias infecciones respiratorias que han precisado ingreso para monitorización por tratamiento con broncodilatadores. Los ECG seriados han mostrado una disminución del intervalo QT, con valores del QT corregido de 0,58 al mes de vida, 0,5 a los 2 meses, 0,53 a los 3 meses, 0,487 a los 9 meses, 0,485 a los 12 meses, y 0,482 a los 18 meses de edad.

Comentarios y Guías Diagnósticas

El síndrome de QT largo congénito es una enfermedad hereditaria que ocasiona una serie de alteraciones en los canales de sodio y potasio de las células cardiacas, lo cual provoca un bloqueo de la salida de potasio o un aumento de la entrada tardía de sodio, produciendo una sobrecarga intracelular de iones positivos, lo que condiciona un enlentecimiento de la fase de repolarización ventricular que facilita la aparición de postdespolarizaciones precoces en las fases 2 y 3 del potencial de acción transmembrana y, cuando alcanzan un determinado umbral de activación, desencadena un latido ventricular prematuro que puede originar arritmias ventriculares, siendo la más característica la taquicardia ventricular polimórfica con torsión de puntas ("torsade de pointes" TdP). En ocasiones las arritmias van precedidas de pausas sinusales, extrasístoles ventriculares o supraventriculares. Determinados patrones electrocardiográficos como el bigeminismo ventricular y la presencia de ondas U prominentes, anteceden con frecuencia el inicio de las TdP.

Existen dos tipos de SQTL congénito. El síndrome de Jervell-Lange-Nielsen, que asocia sordera neurosensorial, y que tiene herencia autosómica dominante para el gen responsable del QT largo y recesiva para la sordera, y el síndrome de Romano-Ward, más frecuente que el anterior, y que se transmite con herencia autosómica dominante y penetrancia variable. Se han descrito varias mutaciones que dan lugar a estos síndromes (Tabla 1) y que establecen subtipos, aunque sólo se logran identificar en el 50% de los pacientes, por lo que un análisis genético negativo no excluye el diagnóstico.

La clínica más frecuente consiste en la aparición de síncopes de repetición, en general durante el ejercicio físico o tras recibir algún tipo de estímulo, generalmente activador del sistema simpático (estrés, miedo, sobresalto, estímulo auditivo brusco), que suelen comenzar al final de la infancia o adolescencia. Estos síncopes se producen por una

TABLA 1

ALTERACIONES GENÉTICAS ENCONTRADAS EN PACIENTES CON SQTL

TIPO DE SQTL	*GEN MUTADO*	*LOCUS CROMOSÓMICO*	*HERENCIA*	*CANAL IÓNICO AFECTADO*
S. Romano-Ward				
LQT1	KVLQT1 (KCNQ1)	11p15.5	Dominante (heterozigoto)	Potasio
LQT2	HERG (KCNH2)	7q35-36	Dominante	Potasio
LQT3	SCN5A	3p21-24	Dominante	Sodio
LQT4	??	4q25-27	Dominante	??
LQT5	KCNE1 (minK)	21q22.1-22.2	Dominante	Potasio
LQT6	KCNE2 (MiRP1)	21q22.1-22.2	Dominante	Potasio
LQT7 (S. Andersen)	KCNJ2	17q23	Dominante	Potasio
LQT8 (S. Timothy)	CACNA1C	12	Dominante	Calcio
S. Jervell-Lange-Nielsen				
JLN1	KVLQT1 (KCNQ1)	11p15.5	Recesiva (homocigoto)	Potasio
JLN2	KCNE1 (minK)	21q22.1-22.2	Recesiva	Potasio

disminución transitoria del riego cerebral por reducción brusca del gasto cardiaco debida a la taquicardia ventricular que no produce contracción efectiva.

Algunos pacientes sufren convulsiones generalizadas (10%), presíncope, palpitaciones y mareo.

Las arritmias ventriculares habitualmente son autolimitadas, aunque pueden degenerar en fibrilación ventricular y en muerte súbita, siendo la parada cardiaca la manifestación inicial hasta en un 10% de los pacientes.

Hay una serie de fármacos y condiciones clínicas que favorecen la aparición de las TdP (Tabla 2) prolongando la duración del potencial de acción, pudiendo coincidir varias de ellas en un mismo paciente. Deberemos ser especialmente cautos al iniciar tratamientos con estos agentes "torsadogénicos" en pacientes con SQTL, precisando en muchas ocasiones ingreso hospitalario para monitorización electrocardiográfica, manteniendo dentro de la normalidad las condiciones de la homeostasis. No debemos olvidar en estos pacientes la posibilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas.

El diagnóstico se basa en la clínica y el electrocardiograma, aunque se han descrito pacientes con ECG normal en reposo, por lo que debe sospecharse el SQTL ante una clínica sugestiva con historia familiar positiva aun en presencia de un ECG normal. Se han propuesto una serie de criterios diagnósticos en función de la clínica, los hallazgos electrocardiográficos y la historia familiar (Tabla 3) [Schwartz y cols., 1993], obteniendo una puntuación determinada por cada hallazgo encontrado. Cuando la puntuación total es igual o inferior a 1 punto, la probabilidad de SQTL es baja. Cuando la puntuación está entre 1,5 y 3 puntos, la probabilidad es intermedia, y cuando la puntuación es igual o superior a 3,5 puntos, la probabilidad de SQTL es alta.

En el electrocardiograma de superficie se produce un aumento del intervalo QT (medido desde el comienzo de la onda Q hasta el final de la onda T). Como el QT varía en fun-

TABLA 2

FÁRMACOS Y SITUACIONES POTENCIALMENTE TORSADOGÉNICAS

Antiarrítmicos	Clase Ia: quinidina, procainamida, disopiramida. Clase Ib: lidocaína, mexiletine. Clase III: sotalol, amiodarona, ibutilide, dofetilide, azimilide.
Vasodilatadores	Bepridil.
Antibióticos	Macrólidos: eritromicina, claritromicina, clindamicina.Trimetroprim-sulfametoxazol. Imidazoles (ketoconazol).
Antihistamínicos	Terfenadina, astemizol.
Antidepresivos	Fenotiazinas (clorpromazina, tioridazina), antidepresivos tricíciclos (imipramina, amitriptilina) y tetracíclicos (haloperidol, hidrato de cloral).
Agentes procinéticos	Cisapride.
Intoxicaciones	Insecticidas organofosforados, arsénico, cocaína.
Antagonistas de los receptores serotoninérgicos	Ketanserina.
Inhibidores de los receptores serotoninérgicos	Fluoxetina.
Diuréticos	Indapamida.
Inotrópicos	Amrinona, milrinona.
Otras drogas	Citratos (transfusiones sanguíneas masivas), vasopresina, carbamazepina.
Anomalías metabólicas	Hipokaliemia. Hipomagnesemia. Hipocalcemia.
Desnutrición	Anorexia nerviosa, dietas proteicas líquidas, enfermedad celiaca.
Lesión del sistema nervioso	Hemorragia subaracnoidea, hematoma talámico.
Bradiarritmias	Bloqueo auriculoventricular completo. Otras bradiarritmias (síndrome del seno enfermo, hipotiroidismo, hipotermia).
Otras situaciones	Isquemia miocárdica, neuropatía autosómica, VIH.

* En www.qtdrugs.org se encuentra disponible una lista completa de drogas que pueden aumentar el intervalo QT.

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

ción de la frecuencia cardiaca, los valores medidos deben normalizarse para ésta utilizando la fórmula de Bazett: QT corregido = QT medido/raíz cuadrada del intervalo RR, considerándose prolongado cuando excede los 0,44 segundos. Algunos autores consideran que el riesgo de TdP es directamente proporcional a la prolongación del QTc. Otros signos encontrados son la aparición de ondas T aplanadas y anchas, ondas T bifásicas, y la frecuencia cardiaca baja para la edad. Algunos autores sugieren patrones característicos para cada tipo de SQTL.

Es conveniente la realización de un Holter, pues el QT prolongado puede no estar presente en todo momento, siendo más frecuente durante el ejercicio o las situaciones de estrés. La aparición de arritmias durante la noche es más frecuente en el QTL3. En la prueba de esfuerzo se puede realizar provocación con estímulo auditivo brusco y/o activación simpática refleja con test del frío, maniobra de Valsalva o infusión de catecolaminas. La radiografía de tórax y el ecocardiograma suelen ser normales, pero deben realizarse para descartar patología estructural.

En la valoración prenatal mediante ecocardiografía fetal de estos pacientes se han descrito varios tipos de arritmias, destacando la bradicardia fetal con frecuencia cardiaca por debajo de 120 latidos por minuto de forma mantenida. Esta valoración sería prioritaria en los casos con diagnóstico familiar de SQTL. A todos los familiares del niño habría que realizarles un ECG de 12 derivaciones.

TABLA 3

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SQTL

Hallazgos electrocardiográficos	
QTc > 0,47 seg.	3 puntos
0,46 a 0,47 seg.	2 puntos
0,45 seg. (varones)	1 punto
Torsión de puntas	2 puntos[a]
Onda T alternante	1 punto
Onda T mellada (3 derivaciones)	1 punto
Baja frecuencia para la edad	0,5 puntos
Historia clínica	
Síncope con estrés	2 puntos[a]
Síncope sin estrés	1 punto[a]
Sordera congénita	0,5 puntos
Historia familiar de SQTL[b]	
Con 4 puntos o más obtenidos de la tabla	1 punto
Muerte súbita en algún miembro directo de la familia con edad < 30 años	0,5 puntos

[a] Si se consideran episodios de TdP deben excluirse los síncopes.
[b] Deben considerarse uno u otro criterio.

El tratamiento se basa en la prevención y tratamiento de las arritmias ventriculares, describiéndose cifras de mortalidad a los 10 años sin tratamiento cercanas al 50%, por lo que algunos autores recomiendan tratar a los pacientes asintomáticos, al menos cuando el diagnóstico se hace antes de los 40 años, mientras que otros recomiendan el tratamiento sólo cuando haya historia familiar de muerte súbita y/o arritmias. Con tratamiento, la mortalidad a los 10 años se reduce hasta el 3-4%.

El tratamiento inmediato de la TdP puede precisar la infusión de sulfato de magnesio y potasio intravenoso o la colocación de un marcapasos temporal. El isoproterenol intravenoso se usa en las formas adquiridas pero no es útil en las formas congénitas. Cuando haya compromiso hemodinámico la cardioversión eléctrica puede ser necesaria.

El primer paso en el tratamiento a largo plazo serían los betabloqueantes (atenolol, metoprolol, bisoprolol, propranolol, nadolol), que resultan efectivos en un 70-90%, reduciendo de forma significativa los eventos cardiacos. Acortan el intervalo QT por su efecto antiadrenérgico, y son particularmente efectivos en las mutaciones que afectan a los canales de potasio y tienen el incremento del tono adrenérgico en el origen de las arritmias, sobre todo en el SQTL1. Aunque no hay consenso en la duración del tratamiento, la mayoría de los autores recomiendan su administración de por vida.

El segundo paso consistiría en la colocación de un marcapasos definitivo, que estaría indicado cuando se producen episodios de arritmia bradicardia dependiente. La frecuencia de estimulación debe ser regulada para mantener normalizado el intervalo QTc. Así conseguimos eliminar la bradicardia y las irregularidades del ritmo cardiaco y disminuir la variabilidad de la repolarización.

Cuando los episodios sincopales se siguen produciendo a pesar del tratamiento farmacológico y la colocación de un marcapasos permanente, debemos plantearnos otras alternativas terapéuticas, como la resección de la cadena ganglionar simpática izquierda conservando la porción cefálica del ganglio estrellado para evitar el síndrome de Claude Bernard-Horner, si bien los resultados son controvertidos.

Otra posibilidad es la colocación de un desfibrilador automático implantable (DAI), indicado en casos de taquiarritmias recurrentes a pesar de la medicación. Obtienen los mejores resultados en los pacientes de más riesgo, aquellos con arritmias ventriculares graves refractarias al tratamiento, historia familiar de muerte súbita, y en aquellos recuperados de una muerte súbita abortada como presentación inicial, en los que podría considerarse como primer tratamiento. Generalmente se recomienda la utilización conjunta con los betabloqueantes, aunque pueden no asociarse cuando no son bien tolerados.

Por último, se están llevando a cabo estudios con fármacos que podrían ser de utilidad según la mutación del paciente (terapia gen-específica), como los bloqueantes de los canales de sodio (mexiletina, tocainida, lidocaína) en LQT3, suplementos de potasio con espirinolactona en LQT2, o el nicorandil intravenoso en SQTL1 y SQTL2. Aun no existen estudios controlados sobre la eficacia de esta terapia a largo plazo y si pueden prevenir eventos cardiacos graves como la muerte súbita.

Es importante enseñar a los padres técnicas de reanimación cardiopulmonar, porque la restricción de ejercicio y el tratamiento farmacológico pueden no ser eficaces en algunos niños. También deben aprender qué fármacos no deben tomar (simpaticomiméticos, torsadogénicos) y qué situaciones deben evitar (estrés, ruidos).

Genética molecular y SQTL

Desde que en el año 1991 se encontró el primer locus de la forma autosómica dominante del SQTL congénito en el cromosoma 11, se han descrito 8 loci y 7 genes implicados en el síndrome de Romano-Ward (Tabla 1): KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNJ2 y CACNA1C, siendo los dos primeros los más frecuentemente afectados. Mutaciones en KVLQT1 y KCNE1 también causan el síndrome de Jervell-Lange-Nielsen. Estos genes codifican proteínas responsables de la automaticidad eléctrica de las células cardiacas afectando a los canales iónicos y modificando el potencial de acción cardiaco, por lo que puede producirse solapamiento con otras enfermedades, como ocurre por ejemplo con el gen SCN5A (canal de sodio) que es uno de los genes responsables del síndrome de Brugada y del bloqueo de rama familiar además del SQTL3. Dentro de las distintas mutaciones descritas en estos pacientes, las debidas a pérdida de material son las más frecuentes de las cerca de 500 mutaciones encontradas.

La posibilidad de realizar un diagnóstico genético podría tener importantes implicaciones, facilitando el diagnóstico de los pacientes presintomáticos, identificando a los hijos no afectados en familias con mutaciones identificadas, y condicionando la instauración de algunos tratamientos en función del gen alterado y el tipo de canal iónico afectado, como ocurre con el uso de los bloqueadores de los canales de sodio en el SQTL3. Además se ha observado una cierta asociación entre el genotipo y el fenotipo de los pacientes, habiéndose documentado intervalos QTc más cortos cuando los genes alterados son el KCNE1 o el KCNE2.

Esta correlación entre la genética y los datos clínicos fue estudiada por Moss y cols. en 1995 investigando el patrón de repolarización. Comprobó que los pacientes con mutaciones en SCN5A (SQTL3) tenían una onda T de aparición tardía y alta amplitud, distinta de la onda T moderadamente tardía y de baja amplitud de los afectados de SQTL2 (gen HERG), o de la onda T con base amplia y moderada amplitud del SQTL1 (gen KVLQT1), pero la implicación de otros factores genéticos y adquiridos implicados en la repolarización ventricular no permite correlacionarlos de forma definitiva. Posteriormente se han descrito patrones con ondas T bifásicas seguidas de pausas prolongadas en SQTL4 y SQTL7. Diversos autores han estudiado otros aspectos, encontrando que los pacientes con SQTL1 tenían mejor respuesta al tratamiento con betabloqueantes, con tasas de mortalidad más bajas que los pacientes con SQTL2 y SQTL3. También se ha descrito que los pacientes con SQTL1 experimentaban la mayoría de los episodios durante el ejercicio (sobre todo practicando natación), al contrario que los pacientes con SQTL2 (en los que el principal desencadenante de arritmias sería el estrés emocional, con especial importancia para los estímulos auditivos) y SQTL3, lo que podría sugerir que las circunstancias desencadenantes de las arritmias podrían ser también gen-específicas. Las mujeres con SQTL2 parecen tener un riesgo mayor durante el posparto.

Algunos estudios sugieren que la estimulación simpática con adrenalina intravenosa o mediante la prueba de esfuerzo produce respuestas específicas en función del genotipo. El QTc se alarga con la estimulación adrenérgica, manteniéndose prolongado cuando se regresa a la situación basal en los pacientes con SQTL1 (prolongación del QTc igual o superior a 30 mseg con dosis bajas de epinefrina intravenosa), mientras que regresa a un QTc parecido al inicial al retirar la adrenalina en los pacientes con SQTL2. Por el contrario, en el SQTL3 el QTc se prolonga menos con el efecto máximo de la adrenalina y se acorta respecto a la medida inicial al retirar la infusión intravenosa.

Como ya comentamos anteriormente, la terapia específica basada en el genotipo es una realidad. Los betabloqueantes serían el tratamiento de primera elección cuando no disponemos del genotipo. Estarían especialmente indicados en el SQTL1, con efectividad moderada en el SQTL2. Por el contrario, no estarían indicados en el SQTL3. Los bloqueantes de los canales de sodio como la mexiletina podrían ser efectivos en los 3 tipos, estando especialmente indicados en el SQTL3, aunque no puede recomendarse su uso como monoterapia en el momento actual. La flecainida, un bloqueante de los canales de sodio clase IC, reduce el intervalo QT en pacientes con SQTL3 con una mutación específica (D1790G) en el gen SCN5A. Los suplementos de potasio estarían indicados en SQTL2, y los activadores de los canales de potasio como el nicorandil serían especialmente efectivos en el SQTL1 y SQTL2. Los bloqueantes de

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

los canales de calcio como el verapamil podrían ser útiles en los 3 tipos, sobre todo en SQTL1 y SQTL2, mientras que el marcapasos definitivo estaría especialmente indicado en los pacientes con SQTL3.

Laboratorios donde se efectúa el estudio molecular del SQTL

Según la información que hemos podido recopilar, no hay ningún laboratorio español que realice en el momento actual el diagnóstico molecular del SQTL.

Según la información que figura en la base de datos de Orphanet (www.orpha.net) hay varios laboratorios europeos en los que sí se realiza. Indicamos a continuación, por países, las instituciones y las personas de contacto:

- Alemania (Köln: Klinikum der Universität zu Köln): Herr Dr Bernd Wollnik.
- Alemania (Martinsried: Labor für Medizinische Genetik): Herr Dr Hanns-Georg Klein; Frau Dr Karin Mayer.
- Bélgica (Bruxelles: Université Catholique de Louvain): Mme Pr Karin Dahan.
- Bélgica (Leuven: University Hospital Gasthuisberg Centre for Human Genetics): Mr. Pr Gert Matthijs.
- Dinamarca (Copenhagen: Statens Serum Institut Klinisk biokemisk afdeling): M. Dr Michael Christiansen.
- Francia (Bron: Hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire): M. Dr Gilles Millat; Mme Pr Claire Rodríguez-Lafrasse; M. Pr Robert Rousson.
- Francia (Lille: CHU Hôpital Roger Salengro Unité fonctionnelle de neurobiologie): M. Pr Bernard Sablonniere.
- Francia (Nantes: CHU Hotel Dieu - Institut de Biologie Service de génétique médicale): M. Fabrice Airaud; M. Dr Stéphane Bezieau; M. Dr Pierre Boisseau.
- Francia (París: CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière Fédération de génétique et cytogénétique): Mme Dr Véronique Fressart; M. Pr Bernard Hainque.
- Italia (Pavia: IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri Dipartimento di Cardiología): Sigra Dr Raffaella Bloise; Sig Dr Carlo Napolitano; Sigra Pr Silvia G. Priori.
- Italia (Pavia: IRCCS Policlinico San Matteo Laboratorio di Diagnostica Molecolare, Patologia Cardiovascolare e dei Trapianti): Sigra Pr Eloisa Arbustini.
- Países Bajos (Maastricht: Academisch Ziekenhuis Maastricht Klinische genetica - DNA diagnostiek): Dr H. J. M. Smeets.
- Portugal (Lisboa: GENOMED, Diagnósticos de Medicina Molecular): Sra. Dr Rosário Almeida; Sra. Dr Joana Perdigão.
- Reino Unido (Aberdeen: University of Aberdeen Medical Genetics, Medical School): Dr Kevin Kelly.
- Reino Unido (London: St George's - University of London South West Thames Molecular Genetics Diagnostic Laboratory): Ms. Rohan Taylor.

Guía de actuación

Intentaremos dar unas normas de actuación que nos ayuden en el manejo de estos pacientes. Se considera que tienen alto riesgo para muerte súbita los pacientes con SQTL que presentan alguna de las características siguientes:

- Sordera congénita.
- Historia de síncopes de repetición producidos por taquiarritmias ventriculares.
- Historia familiar de muerte súbita o pacientes recuperados de parada cardiaca.
- Fallo del tratamiento convencional.
- QTc igual o superior a 0,60 segundos.
- Incumplimiento del tratamiento médico en pacientes con antecedentes de síncope previo.
- Afectación de los canales de sodio (LQT3).
- Sexo femenino y SQTL familiar.

Es importante enseñar a los padres técnicas de reanimación cardiopulmonar. También deben aprender qué fármacos y situaciones pueden aumentar el intervalo QT y por tanto desencadenar una arritmia (Tabla 2), así como las interacciones medicamentosas de estos fármacos. Una lista completa de fármacos que pueden aumentar el intervalo QT está disponible en www.qtdrugs.org.

Debemos insistir en la precaución con los estímulos auditivos como desencadenantes de arritmias en los pacientes con SQTL2. Estos pacientes deben retirar teléfonos y relojes con alarmas del cabecero de la cama.

En los pacientes con síndrome de QT largo se permite la actividad física de poca intensidad, estando prohibido el ejercicio intenso y el deporte de competición. Esta recomendación es especialmente importante en los pacientes con SQTL1, en los que debe insistirse en la prohibición de la natación. En los pacientes con SQTL3 sin antecedentes de eventos durante el ejercicio, puede permitirse el mismo.

Los pacientes con SQTL3 pueden presentar episodios durante el sueño, por lo que no deberían dormir solos en la habitación o, en el caso de hacerlo, deberían tener activado un sistema de interfono con la habitación de los padres.

Sería recomendable la valoración de un cardiólogo antes de realizar cualquier tratamiento dental. Estas interven-

ciones deberían realizarse en centros donde pudiera atenderse una emergencia, teniendo especial cuidado con las medicaciones empleadas. La premedicación con ansiolíticos o incluso el uso de anestesia general podrían ser necesarios para disminuir la ansiedad y la estimulación adrenérgica consiguiente.

En lo referente al diagnóstico, en pacientes con sospecha de SQTL y sin diagnóstico genético, sería recomendable la realización de un test de epinefrina, que estaría también indicado en pacientes con diagnóstico reciente de SQTL1. En los pacientes con SQTL2 este test podría ser útil, no recomendándose en el momento actual para pacientes con diagnóstico establecido de SQTL3.

En cuanto a la valoración prenatal, podemos sospechar SQTL cuando encontramos en la ecocardiografía fetal un feto con frecuencia cardiaca inferior a 120 lpm de forma mantenida, una vez descartadas otras causas (anomalías del sistema nervioso central, tratamiento materno con betabloqueantes, tono vagal excesivo, hidrops fetalis, retardo del crecimiento intrauterino).

El tratamiento habitualmente recomendado son los betabloqueantes, sobre todo en SQTL1 y SQTL2. En los pacientes con SQTL3 estaría indicada de entrada la colocación de un marcapasos o de un desfibrilador implantable, asociado en ocasiones con simpatectomía.

Referencias de interés

Brugada R; Brugada J; Brugada P. Genética y arritmias. Rev Esp Cardiol 2002;55(4):432-7.

Castro-García FJ; Escudero-Cárceles F, Serrano-Robles M, Mondéjar-López P, Guía-Torrent JM. Síncopes y antecedentes de muerte súbita. An Pediatr (Barc) 2005; 62(2):185-186.

Dumaine R; Antzelevitch C. Molecular mechanisms underlying the long QT syndrome. Curr Opin Cardiol 2002;17:36-42.

Hofbeck M; Ulmer H; Beinder E; Sieber E; Singer H. Prenatal findings in patients with prolongad QT interval in the neonatal period. Heart 1997;77:198-204.

Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. Am Heart J. 1957; 54: 59-68.

Karp JM; Moss AJ. Dental treatment of patients with long QT syndrome. J Am Dent Assoc 2006;137(5):630-7.

Khan IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and adquired long QT syndrome. Am J Med 2002;112:58-66.

Khan IA. Long QT syndrome: Diagnosis and management. Am Heart J 2002;143:7-14.

Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, et al. ECG-T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. Circulation 1995;92(10):2929-34.

Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Arritmie cardiache rare dell'eta pediatrica, II: accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossitica. Clin Pediatr. 1963; 45: 656-683.

Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. J Intern Med 2006;259:39-47.

Schwartz PJ; Priori SG; Spazzolini C; Moss AJ; Michael VG; Napolitano C; et al. Genotype-Phenotype Correlation in the Long-QT Syndrome: Gene-Specific Triggers for Life-Threatening Arrhythmias. Circulation 2001; 103(1): 89-95.

Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT síndrome: An update. Circulation 1993;88:782-4.

Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndrome. Am Heart J 1975; 89: 378-390.

Shimizu W. The long QT syndrome: therapeutics implications of a genetic diagnosis. Cardiovascular Research 2005;67:347-356.

Shimizu W; Aiba T; Antzelevitch C. Specific Therapy Based on the Genotype and Cellular Mechanism in Inherited Cardiac Arrhythmias. Long QT Syndrome and Brugada Syndrome. Curr Pharm Des 2005; 11(12): 1561-72.

Splawski I; Shen J; Timothy KW; Lehmann MH; Priori S; Robinson JL et al.; Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. Circulation. 2000 Sep 5;102(10):1178-85.

Vyas H; Hejlik J; Ackerman M. Epinephrine QT Stress Testing in the Evaluation of Congenital Long-QT Syndrome: Diagnostic Accuracy of the Paradoxical QT Response. Circulation 2006;113(11):1385-92.

Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. J Ir Med Assoc. 1964; 54: 103-106.

V.
RESULTADOS
DE OTRAS ACTIVIDADES DEL ECEMC

RESULTADOS DE LA ACTIVIDAD DE LOS SERVICIOS SITTE Y SITE DURANTE EL AÑO 2005 Y ANÁLISIS DE LAS LLAMADAS POR ETNIA MATERNA

E. Rodríguez-Pinilla[1], P. Fernández Martín[1], C. Mejías Pavón[1], V. Lucas[1], M.L. Martínez-Frías[1,2].

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

Summary

We present a summary of the activity of the two Teratology Information Services: SITTE (for health professionals) and SITE (for the general population) during 2005. The total number of calls received in both services was 5,385 (953 of them by the SITTE and 4,432 by the SITE). As in the last years, the most frequent enquiry in both services was the drugs exposure during pregnancy. We also analyzed the evolution by years of number of calls to the SITE according to maternal ethnic group.

Introducción

El incremento de la natalidad observado en los últimos años en nuestro país se debe, entre otras posibles causas, al aumento de la inmigración que está teniendo lugar. A este respecto, no hemos de olvidar que esta población inmigrante procede, en su gran mayoría, de países del llamado "tercer mundo", y por tanto con unas condiciones socio-sanitarias con frecuencia no adecuadas y que, además, en un alto porcentaje son mujeres. Concretamente, en un estudio realizado en la Comunidad de Madrid se ha observado una "tasa de feminización" de la población extranjera del 50,2% de los extranjeros empadronados.

Por otro lado, y dado que un objetivo prioritario para la salud pública es la prevención primaria de cualquier tipo de patología, es importante que intentemos garantizar que la población de mujeres inmigrantes tengan acceso a la información de las medidas de prevención conocidas.

Sin duda alguna, y ciñéndonos ahora a las patologías congénitas, los Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos son sistemas que han mostrado su utilidad en la prevención de defectos congénitos y otros efectos adversos tanto en la mujer embarazada como sobre su descendencia. En nuestro país, hay dos servicios: el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) para profesionales de la salud y el Servicio de Información para la Embarazada (SITE) dirigido a la población general.

Presentamos a continuación un breve resumen de la actividad llevada a cabo durante el último año (2005) por ambos servicios de información (SITTE y SITE). Asimismo, dado que uno de los objetivos prioritarios de estos servicios es que todas las mujeres de nuestro país tengan acceso a la información que se ofrece a través de ellos, sin coste alguno, presentamos también los resultados del análisis de la etnia de los usuarios del SITE a lo largo de los últimos años.

Resultados del funcionamiento del SITTE y SITE

Durante el año 2005 se recibieron un total de 5.385 consultas. De estas, **953** fueron realizadas al SITTE por profesionales de la salud y **4.432** fueron realizadas por la población general, y se atendieron, por tanto, a través del SITE. En la Gráfica 1 mostramos la evolución de las llamadas por años, mostrándose un ligero descenso de las llamadas durante el último año, en ambos servicios.

1. Actividad del Servicio para Profesionales Sanitarios (SITTE)

Durante el año 2005, Andalucía fue la Comunidad Autónoma de la que se recibieron un mayor número de consultas (18,07% sobre el total), seguida de la Comunidad Valenciana (14,29%) y Galicia (11,45%).

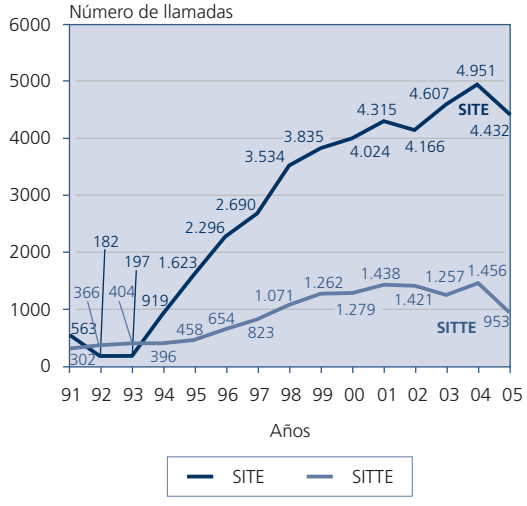
Dentro de los profesionales sanitarios, los médicos fueron los que realizaron un mayor número de consultas (744 concretamente), constituyendo el 78,07% del total de llamadas. El segundo lugar (15,63%) lo ocuparon los Diplomados Universitarios en Enfermería (mayoritariamente matronas), seguidos de los farmacéuticos (4,93%). El pequeño por-

centaje restante (1,37%) fueron llamadas incluidas en "otros profesionales de la salud", tales como biólogos o psicólogos. Dentro del grupo de profesionales médicos, los ginecólogos/tocólogos fueron los que realizaron un mayor número de consultas (55,51% de las llamadas realizadas por médicos), seguidos de los médicos de familia con un 24,06%, médicos generales con un 5,24%, psiquiatras (3,23%) y pediatras (2,69%).

En la Tabla 1 se muestra, en la primera columna, los **motivos** de las consultas realizadas al SITTE. Dado que para una misma paciente, se puede consultar por varios potenciales factores de riesgo (por ejemplo una enfermedad, la medicación y la edad), el total de esta tabla es mayor que el total de llamadas. Como viene siendo una constante a lo largo del tiempo, los **medicamentos** fueron el motivo más frecuentemente consultado (70,42%), seguidos por las exposiciones a agentes físicos en el ámbito médico (6,29%), exposiciones a agentes químicos en el medio laboral (3,29%) y enfermedades maternas (2,82%).

Dentro de las consultas por medicamentos, los psicolépticos y los psicoanalépticos han seguido siendo, como en todos los años anteriores, los grupos farmacológicos más consultados por los profesionales de la salud (14,51% y 10,94% respectivamente) (Tabla 2).

GRÁFICA 1
EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE LLAMADAS POR AÑOS



2. Actividad del Servicio para la Población General (SITE)

Madrid ha sido la comunidad autónoma de la que hemos recibido más llamadas procedentes de la población general (44,47% del total), seguida de la Comunidad Valenciana (11,69%) y de Andalucía (9,91%).

Del total de llamadas, el 78,45% fue realizado por mujeres embarazadas en el momento en que realizaban la consulta, el 15,03% por mujeres no embarazadas (que estaban planeando una gestación, o consultaban por un embarazo anterior), y en el 6,50% restante, por los padres u otros familiares.

En la Tabla 1 se observa (en la segunda columna), que los **medicamentos** han sido, al igual que en el SITTE y que en años anteriores, el motivo de consulta más frecuente (33,42%). Los siguientes motivos en cuanto a su frecuencia han sido, las técnicas de Diagnóstico prenatal (9,08%), las enfermedades (9,06%) y las exposiciones a Agentes Químicos de

TABLA 1

DISTRIBUCIÓN POR MOTIVO DE CONSULTA DE LLAMADAS RECIBIDAS DURANTE EL AÑO 2005

	SITTE		SITE	
MOTIVO	*Nº*	*%*	*Nº*	*%*
Medicamentos	750	70,42	1.840	33,42
Enfermedades	30	2,82	499	9,06
Agentes físicos médicos	67	6,29	179	3,25
Químicos exposición ocasional	24	2,25	361	6,56
Físicos exposición ocasional	16	1,50	267	4,85
Biológicos exposición ocasional	0	-	38	0,69
Químicos exposición laboral	35	3,29	119	2,16
Físicos exposición laboral	10	0,94	70	1,27
Biológicos exposición laboral	0	-	5	0,09
Alcohol	5	0,47	19	0,35
Tabaco	0	-	13	0,24
Cafeína	1	0,09	7	0,13
Drogas	3	0,28	19	0,35
Alimentación	4	0,38	154	2,80
Edad materna	0	-	7	0,13
Edad paterna	1	0,09	1	0,02
Exposiciones paternas	20	1,88	36	0,65
Problema genético	19	1,78	86	1,56
Informe general	0	-	26	0,47
Diagnóstico prenatal	6	0,56	500	9,08
Lactancia	18	1,69	101	1,83
Otros	56	5,26	1.158	21,04
TOTAL	**1.065**	**100.-**	**5.505**	**100.-**

forma ocasional (6,56%). Cabe resaltar que se siguen recibiendo un bajo número de llamadas preguntando por los efectos del alcohol, tabaco y otras drogas (0,35%, 0,24% y 0,35% respectivamente).

En los casos en los que el usuario consulta por primera vez con el SITE, el médico que está atendiendo la llamada sistemáticamente realiza la pregunta *¿Cómo ha conocido el Servicio?*, por ello, podemos analizar los medios por los que se conoce la existencia del SITE.

Durante el período analizado (año 2005) se hizo esta pregunta a las 2.121 personas que contactaban por primera vez con el SITE. En 776 ocasiones la persona que consultaba nos conocía a través de su "médico o matrona" (38,37%), en 344 (17,01%) a través de "Revistas y Periódicos", en 250 (12,41%) a través de Internet, en 245 (12,11%) a través de "familiares y amigos", en 59 (2,91%) a través del "Servicio Nacional de Toxicología", en 55 (2,72%) a través de "Hospitales y Centros de Salud" y en ese mismo porcentaje (2,72%) mediante la "Cartilla del embarazo" que se reparte en la Comunidad Autónoma de Valencia.

TABLA 2

LLAMADAS REALIZADAS POR MÉDICOS (SITTE): GRUPOS TERAPÉUTICOS CONSULTADOS

GRUPO TERAPÉUTICO	*Nº*	*%*
Psicolépticos	199	14,51
Psicoanalépticos	150	10,94
Antibióticos sistémicos	98	7,15
Vacunas	81	5,91
Antiepilépticos	69	5,03
Antiinflamatorios y antirreumáticos	51	3,72
Hormonas sexuales	47	3,43
Antihistamínicos vía sistémica	35	2,55
Agentes antineoplásicos	34	2,48
Antiulcerosos	34	2,48
Antiasmáticos	29	2,12
Otros analgésicos y antipiréticos	26	1,90
Antiinfecciosos oftalmológicos	25	1,82
Corticoides sistémicos	25	1,82
Antigripales y antitusígenos	22	1,60
Antimicóticos sistémicos	22	1,60
Antiprotozoarios	21	1,53
Agentes inmunosupresores	20	1,46
Betabloqueantes	17	1,24
Terapia tiroidea	17	1,24
Anticoagulantes	16	1,17
Antiinfecciosos ginecológicos	14	1,02
Hipolipemiantes	14	1,02
Procinéticos	14	1,02
Antimicobacterianos	13	0,95
Descongestionantes y antiinfec. nasales	12	0,88
Otros productos para el SNC	11	0,80
Antidiarreicos	10	0,73
Farm. activos sist.renina-angiotensina	10	0,73
Relajantes musculares	10	0,73
Vitaminas	10	0,73
Otros	215	15,68
TOTAL	**1.850**	**100.-**

3. Controles de Calidad Recibidos

Junto al informe que se envía por correo, se adjunta un cuestionario con preguntas al usuario sobre la calidad del servicio recibido (tanto en el SITTE como en el SITE). En los protocolos de Control de Calidad del SITTE recibidos durante el año 2005, el 100% de los médicos u otros profesionales de la salud respondieron que habían tenido una "Respuesta Adecuada" a la consulta realizada al SITTE. Respecto a la "Calidad de la Información" recibida, el 83,72% respondieron que "Muy Buena" y respecto a la "Utilidad de la Información", igualmente, el 72,09 la calificaron con el baremo más alto ("Muy Buena").

Asimismo, del total de protocolos de Control de Calidad recibidos durante el 2005 en el SITE y por tanto, cumplimentados por la población general, en un 99,24% se considera que la información recibida le ha sido útil. Asimismo, la satisfacción de los usuarios del servicio ha sido muy alta, reflejándose tanto en la consideración de la calidad de la recepción de la llamada ("Muy Buena" en el 87,12% y "Buena" en el 9,09%), como en la intención de volver a utilizar el SITE en futuras ocasiones (98,48%).

4. Análisis de la Etnia de los Usuarios del SITE

Aunque la etnia de las mujeres ha sido analizada con anterioridad en los datos del SITE [Dequino y cols., 2004], es importante seguir estudiándola, no sólo por su estrecha relación con la población inmigrante, y su potencial incremento del riesgo para defectos congénitos y otros efectos adversos durante la gestación, sino también por el progresivo incremento que se está observando en esta población. En el momento actual se considera que un 8,4% de la población española es extranjera [INE, 2004], y este porcentaje sigue aumentando. Por ello, y dada la importancia que tiene que la población inmigrante conozca la existencia del SITE y tenga acceso a él, hemos analizado de nuevo la evolución en el número de llamadas anuales recibidas de la población de etnia no blanca incluyendo el año 2005.

En la Tabla 3 presentamos, en tres periodos, el número y porcentaje de llamadas al SITE distribuidos por la etnia de la pareja. La etnia se ha considerado evaluando tres situaciones: Blancos, cuando ambos miembros de la pareja son blancos. No Blancos, cuando al menos uno de los miembros de la

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

TABLA 3

DISTRIBUCIÓN POR ETNIA DE LOS USUARIOS DEL SITE EN TRES PERIODOS DE TIEMPO

AÑOS	AMBOS BLANCOS		ALGUNO NO BLANCO		GITANOS		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	N
1997-2000	9.680	98,61	129	1,31	7	0,07	9.816
2001-2004	10.244	97,52	249	2,37	12	1,11	10.505
2005	2.219	96,19	87	3,77	1	0,04	2.307
	(χ^2_2 = 63,43; p<0,00000001)		(χ^2_2 = 62,70; p<0,00000001)		(χ^2_2 = 1,65; p=0,44)		

pareja no es blanco (exceptuando gitanos), y Gitanos, cuando al menos uno de los miembros de la pareja es gitano. Los totales utilizados en esta tabla corresponden a las llamadas en los que se pudieron especificar los datos de la etnia de la pareja.

Podemos apreciar que el porcentaje de usuarios en los que al menos uno de los miembros de la pareja no es blanco ha aumentado de manera estadísticamente significativa a lo largo de los años, siendo de un 3,77% en el año 2005. Sin embargo, los porcentajes de usuarios de etnia gitana no se han modificado de manera significativa en los diferentes periodos analizados.

5. Comentarios

Como se puede apreciar claramente en la Gráfica 1, este es el primer año que desde la puesta en marcha de los dos Servicios SITTE y SITE, en ambos ha disminuido el número de llamadas. El llamativo descenso en el número de llamadas ocurrido en el SITTE durante el año 2005 (aproximadamente el 34% de llamadas menos que el año anterior), se debe a que durante ese año, la Comunidad de Madrid y la Comunidad Foral de Navarra decidieron no renovar el convenio que se había establecido para que los profesionales sanitarios de estas CCAA pudieran utilizar este servicio. Dado que las llamadas de la Comunidad de Madrid suponían más del 32% [Rodríguez-Pinilla y cols., 2005] y las de la Comunidad Foral de Navarra alrededor del 2-3% (del total de llamadas que se venían recibiendo), se ha producido ese descenso tan significativo.

Por otra parte, la disminución del número de llamadas al SITE procedentes de la población general ha sido sensiblemente menor (alrededor del 10% con respecto al año anterior), descenso que no es totalmente atribuible a problemas presupuestarios ya que el SITE está financiado por el Ministerio de Asuntos Sociales (tanto a través del propio Ministerio como a través del Real Patronato sobre Discapacidad), con una cobertura de todo el país. La causa de ese descenso es debida a múltiples factores que vamos a enumerar brevemente. Tal y como hemos comentado en este artículo, un alto porcentaje de mujeres conocen la existencia de este servicio a través de sus médicos o matronas. Al haber dejado de atender en el último año a los profesionales de estas dos CCAA, es posible que esos médicos/matronas no "difundan" ya la existencia del SITE. Este hecho, junto con problemas de cambios en el personal que atiende al SITE, así como a diversos problemas con la línea telefónica (debidos a las obras que se realizan en la zona norte de Madrid), pueden ser algunas de las causas por las que ha descendido el número de llamadas al SITE durante el año 2005.

Sin embargo, tal y como hemos visto en los resultados presentados, los controles de calidad siguen poniendo de manifiesto la utilidad y buena aceptación de ambos servicios, así como los altos porcentajes de usuarios que siguen consultando con nosotros una vez realizada la primera llamada. Así, durante el año analizado, el 66,81% de los profesionales que consultaron al SITTE y el 33% de las llamadas realizadas por la población general, ya nos habían consultado con anterioridad.

Respecto al análisis de la etnia de los usuarios (y/o sus parejas) del SITE, cabe resaltar el incremento secular observado de mujeres y/o sus parejas de raza no blanca. Este incremento, que ya habíamos observado en un estudio previo [Dequino y cols., 2004] es lógico, dado el aumento de población inmigrante que está teniendo lugar en nuestro país que, en su gran mayoría, se encuentra en edad reproductiva. A pesar de ello, es importante resaltar que sigue siendo muy bajo el porcentaje de esta población con respecto a la población de raza blanca. En este mismo boletín, en el artículo titulado "Análisis de la utilización de medicamentos y otros datos demográficos en la población inmigrante (periodo 2000-2004)", realizado con los datos del ECEMC, podemos ver que el 13,14% de los recién nacidos controles del periodo 2000-2004 eran hijos de madres ex-

tranjeras. Por ello, el porcentaje que supone las mujeres inmigrantes sobre el total de nacimientos en los últimos años, es sensiblemente superior al porcentaje de este grupo de mujeres entre el total de embarazadas que consultan con el SITE.

Es pues, evidente, la necesidad de realizar un esfuerzo en cuanto a la difusión del SITE en la población general, con un especial interés en que esta difusión llegue a aquellas poblaciones más marginales que son, además, de mayor riesgo.

Referencias

Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, Fernández Martín P, Acle Jiménez M, Martínez-Frías ML (2005): Resultados de la actividad de los Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2004 y análisis del nivel cultural de la población usuaria. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología (V) 4: 106-112.

Dequino GV, Rodríguez -Pinilla E, Rato Barrio B, Mejías Pavón C, Fernández Martín P, Martínez-Frías ML (2004): Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) y Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE): Resultados del año 2003. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V, nº 3: 84-90.

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

POSTERS PRESENTADOS EN LA XXIX REUNIÓN DEL ECEMC, CELEBRADA EN GUADALAJARA DURANTE LOS DIAS 20-21 DE OCTUBRE DE 2006

P.1
DISRAFISMO. LIPOMA

M.J. García[1], S. Hernández[1], J. Torrecilla[1], L. Miota[1], E. Cueto[1], C. Cariola[2].

[1]Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de La Luz. Cuenca.
[2]Servicio de Radiología de la Clínica La Alameda. Cuenca.

ANTECEDENTES:
Las lesiones de la línea media posterior suponen una alteración del desarrollo embriológico frecuentemente asociadas a defectos neurológicos. A veces, los signos dermatológicos pueden ser su única expresión (disrafismo espinal oculto).
La región lumbosacra es la localización más frecuente del disrafismo espinal.
CASO CLINICO:
Madre de 35 años, sana. GAV: 0-0-0. Embarazo controlado normal. Tomó ácido fólico por prescripción facultativa el primer trimestre, pero no pregestacional. Parto eutócico. Semanas de gestación: 40+1. Apgar: 10-10.
Exploración: Peso: 2.920 g., Talla: 48 cm., PC: 33 cm. En línea media y paravertebral derecha de región lumbosacra, presenta una tumoración de 5 x 5 cm de consistencia blanda. En la superficie hay dos hemangiomas planos y una fosita ciega. Exploración neurológica de miembros inferiores normal.
Resto: mujer normal.
RMN de cráneo: Descarta hidrocefalia, no evidencia de patología.
RMN de columna:

- Falta de fusión de los arcos posteriores de L5 y S1.
- Imagen, en región posterolateral del canal raquídeo a dicho nivel, sugestiva de lipoma que llega a tejidos de partes blandas posteriores.
- Se descarta LCR dentro de la tumoración y entre ésta y el tejido cutáneo.

La pieza extraída por cirugía corresponde a un tejido adiposo maduro con origen probable en células pluripotenciales de meninge o tejido blando paravertebral.
COMENTARIOS:
El diagnóstico precoz permite optimizar el seguimiento clínico y minimizar las posibles complicaciones y secuelas, al posibilitar el abordaje quirúrgico que puede evitar el desarrollo de lesiones neurológicas graves e irreversibles.

P.2
SÍNDROME DE APERT

M.D. Sánchez-Redondo, I. Ortiz, V. Losa, S. Galán, M. Herrera, B. Martín-Sacristán, A. Pantoja, F. Estévez, V.Félix.

Unidad Neonatal del Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Virgen de La Salud. Toledo.

INTRODUCCIÓN:
Las craneosinostosis sindrómicas, que incluyen los síndromes de Apert, Pfeiffer, Crouzon (con/sin acantosis nigricans), Carpenter, Muenke, Saethre-Chotzen, Beare-Stevenson, etc.., se consideran enfermedades raras. De ellas, el síndrome de Apert es uno de los cuadros más graves, siendo su frecuencia en el ECEMC de 0,088 por 10.000 recién nacidos (según datos publicados en el Boletín del ECEMC de 2.005). En 1.999, el ECEMC publica, en An Esp Pediatr, una serie consecutiva de 17 pacientes, con análisis clínico epidemiológico de los mismos, perteneciendo uno de los allí incluidos a nuestro Hospital. Ahora, presentamos otros dos nuevos pacientes afectos de S. de Apert, no relacionados entre sí, y con diagnóstico molecular del síndrome.
COMENTARIOS:
El S. de Apert o acrocefalosindactilia I, uno de los cuadros más graves de craneosinostosis, está causado por una mutación del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2). Los genes de la familia FGF están formados por 18 proteínas estructuralmente relacionadas entre sí, que juegan un importante papel en el crecimiento y diferenciación de células del mesénquima y de origen neuroectodérmico. Las mutaciones del gen FGFR2, localizado en el cromosoma 10, se heredan en forma dominante, siendo la mayor parte de los casos mutaciones frescas, ocurridas en dos aminoácidos adyacentes, Ser252Try y Pro253Arg, situados en la región de unión de la proteína entre los dominios Ig II e Ig III.
Se ha comprobado una correlación entre el genotipo y las diferentes manifestaciones fenotípicas. Clínicamente, como se describe en los pacientes que se presentan en este póster, este síndrome se caracteriza por cráneo de configuración acro/turricéfala, hipoplasia mediofacial, hipertelorismo, proptosis, raiz nasal deprimida, nariz picuda, pabellones auriculares de implantación baja y posterior, paladar alto y estrecho junto a sindactilia compleja bilateral y simétrica de manos y pies. Se han comunicado anomalías asociadas: en SNC malformaciones de cuerpo calloso y estructuras límbicas, hipoplasia de sustancia blanca o heterotopias, ventriculomegalia (poco frecuente la hidrocefalia progresiva); también viscerales (genitourinarias y cardiovasculares); esqueléticas o en otros órganos. El estrabismo es un hallazgo frecuente. La sordera suele ser adquirida por otitis media de repetición. La inteligencia varía de normal a deficiencia leve, en alguna serie se ha encontrado IQ<70 en el 67% de los casos.
El seguimiento incluye valorar el crecimiento antropométrico, el despistaje de la hipoacusia, hidrocefalia, afectación ocular u otros proble-

mas y la elección del momento óptimo para realizar las diferentes correcciones quirúrgicas: craneosinostosis, macizo facial o miembros.

P.3
FENOTIPO GRAVE DE INMOVILIDAD INTRAUTERINA SECUNDARIO A DEFECTO CONGENITO DE LA GLICOSILACION

I. Arroyo Carrera[1], A. García Alix[2], C. Pérez Cerdá[3], L. Rodríguez Martínez[4], F.J. Romero Sala[1], A. López Lafuente[1].

[1]Servicio de Pediatría del Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.
[2]Servicio de Neonatología del Hospital Infantil La Paz. Madrid.
[3]Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma. Madrid.
[4]Laboratorio de Citogenética del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

INTRODUCCIÓN:
Los defectos congénitos de la glicosilación (DCG) son un grupo de errores congénitos del metabolismo con afectación multisistémica. El defecto básico es una alteración de la síntesis y unión de las cadenas de azúcares, llamadas glicanos, a las proteínas y lípidos. Los glicanos tienen papeles muy importantes en la producción y comunicación proteica e intervienen en múltiples procesos biológicos con una gran versatilidad funcional. En las dos últimas décadas se ha ido ampliando el espectro clínico de estos defectos así como la identificación de las alteraciones genéticas responsables con patrón de transmisión autosómico recesivo en casi todos sus tipos.
La manifestación clínica de los DCG es muy variable, pudiendo afectar con mayor o menor gravedad a diferentes órganos y sistemas: neurológico, digestivo, renal y cardiaco. Desde el punto de vista dismorfológico no se ha descrito un patrón malformativo específico, hay descritos pacientes con atrofia olivopontocerebelosa, mamilas invertidas, distribución anómala de la grasa, fragilidad capilar por tricorrexis nodosa y *pili torti*, hay casos aislados con hidrops fetal no inmune, coloboma de iris y cataratas.
Presentamos un recién nacido con fenotipo grave secundario a inmovilidad intrauterina intrínseca en cuyo estudio diagnóstico se encontró un defecto congénito de la glicosilación.
CASO CLÍNICO:
Varón, producto de 1ª gestación de madre de 33 años, padre 32, no consanguíneos. No historia familiar. Embarazo controlado, no percepción clara por la madre de movimientos fetales, polihidramnios. Cesárea por feto poco reactivo en registro. Edad gestacional 38 semanas. Reanimación profunda por ausencia de esfuerzo respiratorio que permite extubación posterior. Peso al nacimiento 3095 g (P 50-75). Talla 49 cm (P 50-75). Perímetro cefálico 36 cm (> P 90). Fenotipo al nacimiento: facies inexpresiva con ausencia de surcos nasogenianos, pabellones auriculares grandes y de pobre consistencia, boca en carpa semiabierta, piel gruesa empastada, hipertricosis, contracturas articulares múltiples que afectan a grandes articulaciones: hombros, codos, muñecas, caderas y rodillas, camptodactilia con importante contractura de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de todos los dedos de las manos excepto el 1°. Hipotonía con marcada hipocinesia: práctica ausencia de movimientos espontáneos y escasísimos movimientos segmentarios de extremidades ante estímulos.
Exámenes complementarios de interés: Resonancia magnética cerebral normal, no atrofia cerebelosa. EMG normal. Potenciales evocados auditivos: alteración coclear bilateral. Estudio oftalmológico: atrofia papilar bilateral. Ecocardiograma normal incluída contractilidad ventricular, sí presentó una arrítmia cardiaca por foco ectópico auricular. Enzimas musculares normales. Cariotipo: 46,XY (550-850 b). Estudio metabolopatías congénitas: porcentaje de transferrina deficiente en carbohidratos 19% (normal < 2,5-3%). Análisis de las isoformas de la transferrina con aumento de las di- y a-sialotransferrinas, compatible con un DCG tipo I. Se ha iniciado el estudio genético, no identificándose mutación en el gen PMM2, localizado en 16p13.3-p13.2 y responsable del tipo Ia, pendiente estudio de otros genes responsables de otros tipos.
El paciente no presentó cambios significativos en su situación clínica, con fallecimiento al 1 ½ mes de vida.
CONCLUSIÓN:
Creemos de gran interés presentar este caso clínico que expande el espectro clínico de los DCG con un fenotipo secundario a inmovilidad intrauterina, no encontrado por nosotros en la literatura revisada.

P.4
POLIMALFORMADO EN GESTACIÓN GEMELAR MONOCORIAL: TEORÍA VASCULAR

P.A. Bravo[1], B. Bello[2], F. Centeno[2], C. Gutiérrez[2], L. Crespo[2], A.I. Beltrán[2].

[1]Servicio de Ginecología y Obstetricia y [2]Servicio de Pediatría Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

INTRODUCCIÓN:
Presentamos un caso de gestación gemelar espontánea monocorial biamniótica, en una madre sana, con serologías negativas, y un embarazo controlado sin incidencias. Se produjo un parto pretérmino de un gemelo muerto polimalformado y otro gemelo vivo y sano. Al hilo de esto comentaremos cómo los gemelos monocigotos padecen mayor frecuencia de anomalías estructurales que los dicigotos o los fetos únicos, siendo posible la aparición de malformaciones complejas y la destrucción de tejidos ya formados por accidentes vasculares placentarios (síndrome de transfusión feto-fetal).
CASO CLÍNICO:
Madre: 34 años, sana; grupo sanguíneo:0+. Sin antecedentes personales ni familiares de interés. $G_4A_1V_3$.
Embarazo: controlado, normal. Serologías negativas. No patología infecciosa. ECO (11 semanas de EG): Gestación gemelar monocorial biamniótica; fetos acordes. ECO (20 semanas de EG): Uno de los fetos presenta retraso del crecimiento (acorde a 2 semanas menos en la biometría), con bradicardia moderada, y agenesia de la extremidad inferior y antebrazo derechos; el cordón presenta inserción marginal en la placenta y una imagen vascular única. El otro feto aparece ecográficamente normal. Amniocentesis: 2 fetos con cariotipo normal, 46XX.
En la semana 25 de EG: ingreso por amenaza de parto prematuro y polihidramnios del feto malformado; se instaura tratamiento intravenoso con tocolíticos para tratar de frenar el parto, y betametasona para la maduración pulmonar. A los cinco días se desencadena bruscamente el parto.
Parto: Gemelar pretérmino, eutócico, cefálico. Nacen un feto muerto femenino polimalformado de 430 g., y otro feto femenino vivo sano de 800 g.
RN sano: PAEG normoconfigurada; peso: 800 g. (P_{25}), talla: 32 cm.(P_{25}), PC: 21,5 cm. (P_{10})

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

Test de Apgar: 2/6. Se intuba en paritorio para administrar surfactante (100 mg/Kg), se canaliza una arteria y la vena umbilical con catéter de doble luz; requiere ventilación mecánica durante cuatro días. Permanece ingresada en la Unidad de Neonatología de nuestro hospital durante 95 días, presentando las complicaciones habituales de un recién nacido a las 25 semanas de edad gestacional; es dada de alta con un peso de 2.680 g., con evolución posterior favorable.

Autopsia del feto muerto polimalformado: Medidas antropométricas: PC: 21 cm., PT: 15 cm., PA: 12 cm., LT: 24,5 cm.

Externamente mostraba hipoplasia de mamilas, orejas de implantación baja, ano imperforado, hipoplasia de extremidad superior derecha con agenesia de antebrazo, hipoplasia de mano con sindactilia de todos los dedos, que eran de pequeño tamaño; ausencia del muslo y pierna derechos, con hipoplasia de huesos y dedos del pie.

Mediante radiografías, se constató la agenesia de cúbito, radio, fémur, tibia y peroné derechos. Se identificaron 12 costillas bilaterales y un desarrollo correcto de la cabeza. Tras la apertura de cavidades, se comprobó la existencia de las siguientes malformaciones: Agenesia de pulmones, corazón con aorta, sin arteria ni venas pulmonares. El estómago terminaba en un saco ciego. No se reconocían bazo ni riñón derechos, tampoco genitales internos. Las asas intestinales estaban incompletas. El sistema nervioso central no presentaba alteraciones. Arteria umbilical única e inserción velamentosa del cordón umbilical.

Placenta: Disco placentario monocorial biamniótico, de 390 g., 2 cm. de espesor medio, con unos diámetros de 16x17 cm. En la cara fetal se identificaban dos cavidades amnióticas, de 17x9 cm. y 13x7cm., mostrando la de mayor tamaño una inserción marginal del cordón umbilical, reconociéndose tres estructuras vasculares al corte. La de menor tamaño mostraba una inserción velamentosa del cordón umbilical, observándose una ramificación de los vasos que se fusionaba con el disco placentario vecino, y que medía 6 cm. de longitud con un diámetro de 1 cm., reconociéndose al corte dos estructuras vasculares.

DISCUSIÓN:

Las malformaciones fetales pueden deberse a causas genéticas o adquiridas: radiaciones, tóxicos, infecciones, o agresiones por alteraciones vasculares.

Se sabe que los gemelos monocigotos presentan una mayor incidencia de anomalías estructurales, pérdidas fetales y morbimortalidad perinatal que los dicigotos o los fetos únicos, pudiendo aparecer deformaciones por falta de espacio intraútero, e incluso malformaciones complejas y destrucción de tejidos ya formados por fenómenos tromboembólicos o isquemia secundaria a hipoperfusión, debidos a anastomosis de los vasos placentarios.

El caso que se presenta es producto de una gestación gemelar monocorial y por tanto monocigótica, luego la etiología genética resulta muy improbable puesto que uno de los fetos es totalmente sano. Tampoco parece factible que la acción de un hipotético agente tóxico o infeccioso, o la exposición a radiaciones ionizantes hayan respetado a uno de los fetos afectando al otro; además se trataba de un embarazo controlado, con serologías negativas y sin historia de infecciones o exposición a agentes lesivos.

Todo esto, unido a la presencia de anastomosis vasculares placentarias confirmadas en la necropsia, convertirían a la teoría vascular en la más probable, para explicar la etiología del presente caso.

P.5
APLASIA CUTIS CONGÉNITA Y AGENESIA PARCIAL DE CUERPO CALLOSO

J. Rosal Roig, A. Sorní Hubrecht, P. Genaró Jornet, A. Cardona Barberan, S. Janer Ortuño, J. Mercé Gratacós.

Servicio de Pediatría del Hospital Verge de la Cinta. Tortosa.

INTRODUCCIÓN:

La aplasia de cutis congénita es una rara alteración caracterizada por la ausencia congénita de epidermis, dermis y, a veces, tejidos subyacentes. Su localización más frecuente es en el cuero cabelludo, a nivel de vértex. Se ha descrito una frecuencia estimada de 3 de cada 10.000 recién nacidos, y la frecuencia registrada en el ECEMC es de 1,13 por 10.000 RN. Puede presentarse aislada o asociada a otros defectos. Las teorías etiopatogénicas son múltiples y discutidas, con importante base genética. A valorar los factores físicos, los teratogénicos, los vasculares y los defectos en el cierre del tubo neural.

El tratamiento también suscita controversia entre los partidarios de intervención precoz reparadora y los de actitud más conservadora.

CASO CLÍNICO:

Recién nacida que presenta extenso defecto a nivel de línea media en cuero cabelludo, consistente en una gran escara con bordes ulcerados que afecta a la zona de la fontanela anterior y posterior, la sutura sagital y la lamboidea en forma de estrella, con ausencia de cabello en su periferia y sensación de defecto óseo subyacente.

Corresponde a una segunda gestación de una madre sana de 34 años, sin antecedentes familiares de lesiones cutáneas congénitas o malformaciones. Embarazo bien tolerado, sin patologías intercurrentes, no ingestión de fármacos ni exposición a teratógenos. Serologías negativas. Controles ecográficos normales. Parto a término, eutócico, presentación cefálica. Apgar 9-10.

Exploración física: Peso: 3.180 g., L.: 50 cm., P.C.: 35.5 cm. Sistemática por aparatos normal, destacando únicamente el referido defecto en cuero cabelludo, amplias fontanelas y suturas muy abiertas.

Pruebas complementarias: Hemograma y bioquímica normales. Serología TORCH negativa.

Serie esquelética, eco abdominal, y ecocardiografía normales. Eco transfontanelar: moderada asimetría ventricular. RMN cerebral: agenesia parcial de cuerpo calloso. Cariotipo de alta resolución normal.

Evolución: Se procedió a cura tópica y cobertura antibiótica. A pesar de la extensión de la zona aplásica, el proceso de reepitelización, así como el cierre de las estructuras óseas fue espontáneo, completándose prácticamente a los dos años, no precisando ningún tipo de intervención. Actualmente a los tres años presenta únicamente una pequeña zona de piel atrófica con alopecia. La niña ha presentado un buen desarrollo pondoestatural. Un leve retraso madurativo ha sido la única sintomatología neurológica.

COMENTARIO:

La mayoría de los individuos con Aplasia Cutis no presentan otras anomalías, pero en muchos casos como el que presentamos las lesiones cutáneas pueden ir asociadas a otras malformaciones o síndromes genéticos. La asociación con defectos transversales de extremidades, síndrome de Adams-Oliver, es la más conocida. Por ello, una meticulosa historia familiar y obstétrica, una cuidadosa exploración física del RN, así como pruebas completas de imagen y un buen estudio genético serán imprescindibles en todos los afectados por pequeño que sea el defecto.

P.6
EVOLUCIÓN DE NUESTRAS CARDIOPATÍAS

B. Bello, F. Centeno, L. Crespo, C. Gutiérrez, R. Velasco, M. Sánchez, A.I. Beltrán.

Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

INTRODUCCIÓN:
Nuestro objetivo es revisar los casos de cardiopatía registrados según la metodología del ECEMC: cuál es nuestra prevalencia de cardiopatía y cómo se distribuye por sexo; qué porcentaje son cardiopatías asociadas a otras malformaciones; y cómo evolucionan, resolviéndose espontáneamente o precisando intervenciones terapéuticas.
MATERIAL Y MÉTODOS:
Hemos recogido datos de nuestros casos ECEMC de los años 2003, 2004 y 2005; objetivamos el porcentaje de cardiopatías entre el total de casos y el total de recién nacidos vivos; y explicamos la evolución de cada caso, valorando qué porcentaje remite espontáneamente y cuáles no. Asimismo comparamos qué porcentaje de cardiopatías se asocian a otras malformaciones, mayores o menores, y vemos cómo se comportan éstas con respecto a los niños con cardiopatías aisladas. Por último, hacemos un apunte sobre el diagnóstico prenatal de algunos de estos casos.
RESULTADOS:
En el período 2003-2005, en nuestro hospital han nacido 5.646 niños, de los cuales 5.633 nacieron vivos (2.728 mujeres, 2.905 varones) y 13 muertos. De ellos, se han mandado al ECEMC un total de 127 casos con defectos congénitos (2,25% de los RN vivos), de los cuales 55 fueron mujeres (2,02%) y 72 varones (2,48%).
Del total de casos ECEMC en este período, 38 fueron cardiopatías (0,67% de los RN vivos; 29,92% de los casos). De ellas: 18 fueron mujeres (0,66% de los RN vivos; 32,73% de los casos), y 20 varones (0,69% de los RN vivos; 27,78% de los casos).
De las 38 cardiopatías, 8 iban asociadas a otras malformaciones (3 mujeres, 5 varones); lo que supone un 21,05%: 4 cromosomopatías (2 síndromes de Down, 1 síndrome de Patau, 1 trisomía parcial 11p+ con monosomía parcial 5p-); 2 polimalformados sin cromosomopatía (un feto muerto polimalformado y un defecto de reducción de extremidades complejo del lado derecho); 1 onfalocele; y 1 hidronefrosis.
También debemos comentar que en estos tres años han nacido 6 niños con síndrome de Down (2 mujeres, 4 varones) dos de los cuales presentaban cardiopatía (1 mujer, 1 varón).
No ha existido en este período ninguna IVE por cardiopatía congénita; pero sí se han realizado IVEs por síndrome de Down, alguno de las cuales podría tener cardiopatía.
En cuanto a la evolución de estas 38 cardiopatías: 7 requirieron tratamiento quirúrgico (18,42%); 1 se cerró con dispositivo intravascular (2,63%); 2 están pendientes de cirugía (5,26%); 2 están sin resolver y con clínica: 1 tumor cardíaco + síndrome de Wolf-Parkinson-White, y 1 síndrome de QT largo congénito (5,26%); 8 se mantienen asintomáticas pero sin resolución (21,05%); 15 se resolvieron de forma espontánea (39,47%); 1 feto muerto intraútero (2,63%); y 2 fallecidos durante el período neonatal (5,26%).
Por último, nos gustaría comentar que en este período se ha realizado diagnóstico prenatal de 6 cardiopatías; 3 nacieron en nuestro hospital y son casos ECEMC: 1 tumor cardíaco, 1 CIV muscular grande y 1 síndrome de QT largo congénito con valoración prenatal por bradicardia; y los otros 3 fueron remitidos intraútero a un centro de referencia con Cirugía Cardiaca Infantil.

CONCLUSIONES:
En nuestro hospital las cardiopatías suponen el 0,67% de los RN vivos, con una distribución uniforme por sexo; esto concuerda con los datos de la literatura que hablan de una prevalencia global de cardiopatías congénitas entre un 0,5 y un 1% del total de nacidos vivos, si bien los datos del ECEMC recogen para el 2004 una prevalencia del 0,17% posiblemente como consecuencia de las interrupciones de embarazos con fetos afectados.
En nuestra serie, el 21% de las cardiopatías van asociadas a otras malformaciones, principalmente a cromosomopatías.
Del total de cardiopatías, casi el 40% se resuelven espontáneamente (CIV musculares en su mayoría), y el 20% está pendiente de resolución pero asintomáticos. En torno a un 18% de ellas precisan tratamiento quirúrgico, tratándose habitualmente de cardiopatías complejas (Fallot, TGV, hipoplasia de cavidades izquierdas) o CIV perimembranosas; y hasta un 5% de estos recién nacidos mueren durante el período neonatal.

P.7
ASOCIACIÓN CHARGE: UN DIAGNÓSTICO EN EQUIPO

N. Martínez Espinosa[1], M. De Toro Codes[1], M.V. Esteban Marfil[1], F.J. Alados Arboledas[1], J.F. Expósito Montes[1], E. Bermejo Sánchez[2], C. Sierra Córcoles[1], J. de la Cruz Moreno[1].

[1]Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil. Jaén.
[2]Sección de Epidemiología y Coordinación del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

INTRODUCCIÓN:
El acrónimo CHARGE representa un raro síndrome/asociación constituída por múltiples anomalías (**C**oloboma, **H**eart defect, **A**tresia choanae, **R**etarded growth and development, **G**enital hypoplasia, **E**ar anomalies/deafness) que se muestran de forma simultánea con más frecuencia de lo esperado por azar. En la actualidad, pese a los avances realizados en citogenética y genética molecular el diagnóstico continúa siendo clínico. La concurrencia en un sujeto de 3 criterios mayores (coloboma, atresia/estenosis de coanas, afectación de pares craneales, dismorfia auricular/anomalías del oído medio o interno) y 3 criterios menores (cardiopatía, hipoplasia genital/pubertad incompleta, fístula traqueoesofágica, dismorfia facial, talla baja, retraso mental, fisura palatina/labio leporino), o 4 criterios mayores, indican una alta posibilidad de diagnóstico CHARGE. Recientemente ha sido identificada una mutación en el gen CHD7 en dos tercios de los sujetos afectos.
CASO CLÍNICO:
Antecedentes perinatales: recién nacido de padres sanos, no consanguíneos y sin antecedentes familiares de interés. Parto eutócico en la 40ª semana de gestación. Presentación cefálica. Apgar 9/10/10. Hallazgos ecográficos intraútero: polihidramnios, pliegue nucal patológico.
Exploración física: Peso: 3.050 g. (P40). Talla: 49 cm. (P50). PC: 36 cm. (P90). Micrognatia, labio leporino y fisura palatina completa. Pabellones auriculares displásicos de implantación baja y posterior. Estenosis de coana derecha. Soplo cardíaco II/VI. Hipotonía de miembros inferiores.
Exámenes complementarios: bioquímica sanguínea, radiografía de tórax, ecografía abdominal/cerebral, RMN cerebral, mapa óseo y fon-

do de ojo: sin alteraciones. Ecocardiografía: estenosis pulmonar valvular moderada, CIV muscular no restrictiva. Cariotipo (ECEMC): normal 46XX. Ausencia de microdelección en 22q11.2. Se descartan reordenamientos subteloméricos.

Evolución: desde el nacimiento se aprecia dificultad para la ingesta oral, con incoordinación en la succión-deglución y varios episodios de neumonía por aspiración, precisando alimentación por gastrostomía hasta los 3 años de edad. En posteriores revisiones se evidencian otros hallazgos: miosis, fotofobia, hipoacusia severa (TAC: hipoplasia coclear), características faciales peculiares (hipertelorismo, desviación antimongoloide palpebral), parálisis facial periférica derecha, talla-peso<P3, hipoplasia de labios menores/clítoris, no sostén cefálico completo a los 8 meses, sedestación a los 14-15 meses, primeros pasos a los 2 años de edad, hernia umbilical.

Diagnóstico: asociación CHARGE, presentando 3 criterios mayores y 6 menores.

CONCLUSIONES:

1. La ausencia de alguno de los criterios mayores (coloboma y atresia coanal completa en nuestro caso), así como la difícil detección/valoración en época neonatal de otros (afectación de pares craneales, retraso psicomotor y pondoestatural,...), pueden motivar el retraso en el diagnóstico.
2. Es necesario considerar en el diagnóstico diferencial otros síndromes malformativos con los que puede compartir algunas de las manifestaciones clínicas: síndrome velocardiofacial, síndrome de ojo de gato, asociación VACTERL.

P.8
NEVUS MELANOCÍTICO CONGÉNITO GIGANTE

I. Ortiz, S. Galán, V. Losa, L. Sánchez-Redondo, B. Martín-Sacristán, M. Herrera, A. Pantoja, F. Estévez, V. Félix.

Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Virgen de La Salud. Toledo.

INTRODUCCIÓN:

Los Nevus melanocíticos congénitos se clasifican según su tamaño, considerándose gigantes si su diámetro es mayor de 20 cm. Suelen ser de superficie irregular, con pigmentación variable de marrón a negro e hipertricosis, además de nevus satélites, localizándose generalmente en el tronco.

Se ha descrito que la frecuencia del Nevus melanocítico congénito gigante es de 1/20.000-50.000 recién nacidos vivos (RNV). En el ECEMC, la frecuencia registrada es de 1/52.513 RNV. De éstos, una cuarta parte desarrollarán Melanosis neurocutánea. La secuencia de Melanosis neurocutánea se debe a una falta de migración de precusores melanoblásticos desde la cresta neural, caracterizándose por presentar hamartomas melanocíticos cutáneos y alteraciones similares en leptomeninges u otras zonas del Sistema Nervioso Central (SNC).

CASO CLÍNICO:

Recién nacida mujer que nace tras embarazo normal y parto a término, eutócico. A la exploración presenta nevus que afecta a zona posterior del tronco, anterior y posterior de abdomen, cuero cabelludo y extremidades, además de numerosas lesiones satélites que no respetan la planta del pie. Las lesiones son de pigmentación irregular con zonas de vello grueso y tosco. Fenotipo y exploración neurológica normales.

Evolución: Desde los 10 días de vida presenta episodios sugestivos de crisis convulsivas, sin anomalías paroxísticas ni asimetrías interhemisféricas en EEG, instaurándose tratamiento anticomicial. Ecografías cerebrales y Resonancia Magnética (RM) cerebral normales. Fondo de ojo con hiperpigmentación simétrica bilateral en periferia inferior y dispersión pigmentaria. Ecografía abdominal con lesión en el lóbulo derecho hepático sugestiva de angioma.

COMENTARIOS:

El Nevus melanocítico congénito gigante se asocia a alteraciones del SNC (Dandy-Walker, Chiari tipo I, megacisterna magna, hipoplasia cerebelosa, quistes aracnoideos, malformaciones arteriovenosas). Las complicaciones más importantes son el desarrollo de melanomas, cuyo riesgo se relaciona con el tamaño del nevus, y la Melanosis neurocutánea.

En los Nevus melanocíticos congénitos gigantes siempre debe considerarse el diagnóstico de Melanosis neurocutánea, sobre todo si se localizan en cabeza, cuello, cara y línea media posterior. El 26% de las Melanosis neurocutáneas no tienen ningún síntoma neurológico, pero sí alteraciones en la RM, por lo que se recomienda realizar controles cada 6 meses. Los síntomas suelen aparecer en los dos primeros años de vida, generalmente en forma de hipertensión intracraneal, neuropatías, crisis convulsivas, mielopatía compresiva, etc.

Se recomienda la excisión quirúrgica precoz de los Nevus gigantes, dado que las células melanocíticas se localizan en la dermis profunda, para evitar el desarrollo de melanomas. No obstante, la Melanosis neurocutánea carece de tratamiento curativo. El pronóstico en estos casos es pobre, falleciendo el 70% de los casos durante los 10 primeros años si hay afectación neurológica.

P.9
SÍNDROME MIDAS: PRESENTACIÓN DE UN CASO

G. Pi Castán, L. Cofre Escrituela, A. Amat Madramany.

Servicio de Pediatría del Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia.

El síndrome MIDAS (OMIM 309801) **MI**crophthalmia, **D**ermal **A**plasia y **S**clerocornea es un trastorno raro del desarrollo, con un patrón de herencia dominante ligado a X, letal en varones. También se produce por delecciones o traslocaciones no balanceadas en la región distal de brazo corto del cromosoma X, (Xp22.3). Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas lineales, en cara, cuello, y tercio superior del tórax, áreas de aplasia cutánea, que curan formando cicatrices hiperpigmentadas; microftalmia y esclerocórnea. Otras manifestaciones son: alteraciones del SNC, retraso mental, convulsiones, cardiomiopatía y arritmia. La inactivación del cromosoma X en las mujeres es el proceso por el cual se modula el fenotipo de los pacientes portadores de mutaciones en los genes ligados a X. En los trastornos cutáneos ligados a X, la distribución de las lesiones siguiendo las líneas de Blaschko, es una muestra de un estado de mosaicismo funcional. Patrones de inactivación análogos se han descrito en tejido óseo, dental, ocular y posiblemente en el cerebro.

Presentamos una mujer, primera hija de padres sanos, no consanguíneos. Madre 39 años, lesión cicatricial sobre narina derecha. Obesidad. Padre 40 años, intervenido de cataratas a los 30 años. Esterilidad primaria. Gestación por FIV. Amniocentesis, cariotipo normal, 46XX. Embarazo de curso normal excepto polihidramnios desde la semana 36. Parto por cesárea electiva en semana 39. PN: 3.710 g., Talla: 50 cm.,

PC: 35 cm. Facies peculiar, frente amplia y abombada, hipertelorismo, nariz corta, narinas antevertidas, filtrum corto. Microftalmia derecha, lesiones escleróticas en córnea, coloboma de iris, distiquiasis. Lesiones cutáneas, lineales, con aspecto de cicatriz en todo el hemicuerpo derecho, siguiendo la distribución de las líneas de Blaschko. En el tronco y las extremidades las lesiones son más amplias, hiperpigmentadas. Placa de alopecia en parietal derecho. Genitales normales de mujer. Comunicación interventricular. Desarrollo neurológico normal. Cariotipo convencional normal. Según el informe del estudio molecular "se estudian las mutaciones responsables del MIDAS, no se encuentra ninguna alteración, pero la madre presenta un patrón de inactivación preferencial del cromosoma X transmitido a su hija. No se ha detectado la posible alteración causante del síndrome MIDAS, pero el hecho de que la madre presente un patrón sesgado de inactivación permite sospechar que pueda ser portadora asintomática de la misma".
Nuestro caso es clínicamente compatible con el síndrome MIDAS. Si bien las lesiones se localizan en cara y excepcionalmente en tercio superior del tronco, hemos encontrado en la literatura otros casos con afectación cutánea de extremidades. Las lesiones cutáneas pueden ser la única manifestación en algunos casos (pacientes sin microftalmia). Se ha sugerido que el patrón de inactivación de X puede jugar un papel crítico en el desarrollo de MIDAS y en la variabilidad intrafamiliar y las diferencias clínicas entre los casos esporádicos. La mayoría de los casos presentan una delección o traslocación que afecta al brazo corto del cromosoma, originando monosomía para Xp22.3. Se han caracterizado 3 genes en la región crítica de MIDAS, aunque aún no se ha implicado ninguno como causa de las manifestaciones clínicas. La pérdida de uno de ellos (HCCS), se ha demostrado que es responsable de la letalidad en varones. En una revisión reciente se aportan 4 nuevos casos en los que no se ha podido detectar ninguna anomalía cromosómica (cariotipos normales, confirmados con FISH y descartadas otras alteraciones como reordenamientos). Estos pacientes son fundamentales para poder localizar el gen o genes implicados en este trastorno.

P.10
SÍNDROME DE ALSTRÖM: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y DISCUSIÓN DEL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME

J. Mendioroz[1], V. Rodríguez García[2], L. Cuevas[1], E. Bermejo[1], M.L. Martínez-Frías[1,3].

[1]ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
[2]FEA, Departamento de Endocrinología del Hospital de Jerez. Cádiz.
[3]Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

INTRODUCCIÓN:
El síndrome de Alström es una entidad clínica muy parecida al Síndrome de Bardet-Biedl y también se hereda de forma autosómica recesiva. Se produce por alteraciones en homocigosis del gen ALMS1 localizado en la región 2p12-2p13. Este es un gen muy conservado en los vertebrados, y se expresa en todos los tejidos participando en el transporte intracelular.
CASO CLÍNICO:
Varón de 23 años, que acude al ECEMC como caso externo, con la sospecha diagnóstica de "S. de Laurence-Moon-Bardet-Biedl". Es el único hijo de padres no consanguíneos, fruto de un embarazo sin complicaciones. No hay antecedentes familiares de defectos congénitos u otras patologías relevantes.
Historia clínica: Paciente del que no se refieren malformaciones al nacimiento, pero que a los dos meses de vida ya tenía pérdida de visión. A los 6 meses su peso era de 7.880 g. (p50-75) y presentaba nistagmus horizontal con escasa respuesta a la captación de objetos, sugiriendo un déficit visual importante. La exploración cardiológica mostró una doble lesión mitral y miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardiaca. En la exploración oftalmológica posterior se describe un coloboma corioretiniano bilateral. A los 12 años fue diagnosticado de hipotiroidismo e intolerancia a los hidratos de carbono. Presentaba, además, esteatosis hepática e hipertrigliceridemia. En la exploración física a los 13 años se describe obesidad central e hipogenitalismo, y padece una apnea obstructiva del sueño que posteriormente fue tratada mediante amigdalectomía. La exploración oftalmológica a esa edad mostró una retinosis pigmentaria grave y una catarata subcapsular posterior unilateral con reflejo fotomotor prácticamente abolido. Acudió al Servicio de Genética de su hospital, donde fue diagnosticado de "S. de Laurence-Moon-Biedl" tras la realización de un cariotipo de baja resolución (técnica habitual en aquel momento) que fue normal. A los 14 años se le diagnostica una diabetes tipo II, tratada inicialmente con dieta aunque posteriormente requirió insulina y antidiabéticos orales y tuvo varios ingresos por descompensación de ésta. Las medidas a esa edad eran: Talla: 152,5 cm. (p10); Peso: 71,6 Kg. (IMC:30,76) y a los 15 años llegó a pesar 77 Kg. (IMC:32,47). A los 18 años pesaba 75 Kg. para 155 cm. (IMC:30,41) y su obesidad central e hipogonadismo eran más acusados. La pérdida de visión era ya total y la exploración oftalmológica mostró cataratas subcapsulares posteriores y retinosis pigmentaria con amaurosis bilateral. Tenía esteatosis hepática moderada. Además, había desarrollado hipoacusia neurosensorial bilateral, necesitando prótesis, y una acantosis nigricans axilo-cervical. La ecografía cardiaca mostraba una insuficiencia mitral leve que no precisó tratamiento.
Exámenes complementarios: ECO craneal a los 18 años: normal. Valoración psiquiátrica a los 18 años: no tiene alteraciones cognitivas ni afectivas. Inteligencia normal. Estudio radiológico completo normal.
COMENTARIOS:
En la evaluación diagnóstica, nos llamó la atención la ausencia de polidactilia o braquidactilia, la talla baja y la existencia de acantosis nigricans que no son características típicas del Síndrome de Bardet-Biedl. Esas anomalías, junto con la evolución y la clínica que presenta, son más compatibles con el S. de Alström, aunque es importante reseñar que ambos síndromes son clínicamente muy parecidos. Por otra parte, ambos se producen por alteraciones, a distinto nivel, del transporte intracelular mediado por cilios. No obstante, el diagnóstico definitivo debe hacerse con técnicas moleculares. Este caso está siendo estudiado en este sentido en Estados Unidos. Entre tanto, queremos llamar la atención sobre el Síndrome de Alström, por su baja frecuencia y porque por sus manifestaciones clínicas podría ser confundido con el Síndrome de Bardet-Biedl. La presencia de otros aspectos como la acantosis nigricans o la talla baja pueden alertar sobre la posibilidad del S. de Alström.

P.11
SINDROME DE WILLIAMS-BEUREN

J.L. Pérez Fernández[1], J. Ayala Curiel[2], A. Aguirre Conde[1], S. Díaz Rielo[1], M. García Barcina[3], A. Pérez Legorburu[1].

Servicio de Pediatría,
[1]Unidad Neonatal,
[2]Sección de Cardiología Infantil y
[3]Servicio de Genética del Hospital de Basurto. Bilbao.

INTRODUCCIÓN:
Síndrome descrito por Williams en 1961 y posteriormente por Beuren en 1962.
Cuadro dismórfico, sin preferencia étnica, con una frecuencia estimada de 1/20.000 nacidos vivos. En el 90-95 % de los casos se debe a una deleción submicroscópica, situada en el brazo largo del cromosoma 7 (7q11.23), producida de novo en la mayoría de los pacientes, aunque existen descripciones familiares con herencia autosómica dominante.
Clásicamente se caracteriza por la tétrada:
- Rasgos faciales típicos (cara de duende) que puede no ser evidente hasta los 2-3 años de vida.
- Retraso mental leve o moderado con C.I. medio de 60-70.
- Hipercalcemia.
- Cardiopatía congénita (estenosis aórtica supravalvular).

CASO CLÍNICO:
Antecedentes familiares y personales:
Madre 36 años. Segunda gestación, un hijo sano. Embarazo controlado. Cesárea en clínica a las 41 semanas, por presentación transversa. Apgar 9/10. PN: 3.300 g. (P_{25-50}), L: 49 cm. (P_{25-50}), PC: 35 cm. (P_{75}). Periodo neonatal sin incidencias.
Motivo de ingreso:
Lactante de 37 días de vida con sospecha de coartación de aorta e hipoplasia de arco. Refiere episodios de cianosis diferencial con el llanto.
Exploración:
Mujer. Peso 4.300 g. FC 156 lpm. FR 36 rpm. SpO_2 99-100% (Pre y postductal con FiO_2 0,21). TA 105/39 (ESD), 107/43 (ESI), 78/32 (EID), 76/32 (EII).
Fenotipo peculiar con labios gruesos y prominentes y pabellones auriculares de implantación baja. Coloración y perfusión normal. Soplo sistólico III/IV, eyectivo, panfocal, más audible en focos de la base y meso, irradiado a espalda. Pulsos distales no palpables.
Exámenes complementarios:
- Hematimetría y bioquímica sanguínea normal.
- Rx tórax: no cardiomegalia, flujo pulmonar normal, presencia de timo.
- Ecografía cerebral y abdominal normal.
- Ecocardiograma: válvula aórtica trivalva engrosada con hipoplasia del arco aórtico.
- R.N.M. cardíaca: importante estenosis de la aorta ascendente en su porción supravalvular, hipoplasia severa del arco aórtico y área de coartación en aorta descendente.
- Cariotipo: 46, XX citogenéticamente normal.
- FISH para Síndrome de Williams: positivo (7q11.23).

P.12
SÍNDROME DE WILLIAMS

S. Pérez Sánchez[1], I. Pagán Muñoz[1], J.M. Espín López[1], J.A. Mula García[1], C. Solano Navarro[1], M.J. Romero Egea[1], M.T. Montero Cebrián[1], M.P. Sánchez López[1], J.F. Soriano Ibarra[1], M.L. Martínez-Fernández[2], J.A. López Soler[1].

[1]Servicio de Pediatría del Hospital Rafael Méndez. Lorca. Murcia.
[2]Laboratorio de Citogenética del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

INTRODUCCIÓN:
Descrito por primera vez en 1961, se conocía con el nombre de Síndrome de Hipercalcemia infantil, cara peculiar y estenosis aórtica supravalvular. Más tarde se puso de manifiesto que la hipercalcemia era infrecuente, las alteraciones cardiovasculares variables y había otros rasgos fenotípicos más consistentes del síndrome. Se estima su incidencia en 1:20.000 y 1:50.000 nacidos vivos.
CASO CLÍNICO:
Recién nacido de 36 semanas de edad gestacional, con peso al nacimiento: 2.050 gr. (< P3), talla: 43 cm. (< P3), PC: 31 cm.(< P3) y rasgos dismórficos.
Antecedentes: Madre: 29 años, sana. Gestaciones 2, abortos 1 y nacidos vivos 1 (el que se presenta). Fumadora de 10 cigarrillos/ día. Padre: 29 años, hipospadias, sano. No consanguíneos. No otros antecedentes de interés.
Embarazo controlado, ingreso hospitalario a la semana 35 de gestación por CIR y Doppler patológico. Parto: vaginal, cefálico, eutócico. APGAR 9/10.
Exploración física: Peso: 2.050 gr. (< P3), talla: 43 cm. (< P3), PC: 31 cm. (<P3). BEG, CIR armónico. Cara: ensanchamiento medial de cejas, hendiduras palpebrales cortas, raíz nasal hundida con fosas nasales antevertidas, filtrum largo, labios prominentes, aumento del tejido subcutáneo periorbital, ojos azules con patrón de iris estrellado e hipoplasia malar. AC: soplo sistólico en foco pulmonar 2/6. Genitourinario: varón, hipospadias leve, con doble meato urinario, siendo permeable el inferior. Resto de exploración física sin alteraciones.
Exámenes complementarios: Hemograma, bioquímica general con calcio y sedimento de orina: normales. Rx AP tórax: silueta cardiaca y flujo pulmonar normal. Ecografía renal y cerebral: normal. ECG: FC 171 lpm, RS, PR 0'12 seg; eje QRS +138º. V1: Rs T (-), V6 qRS T(+). Ecocardiografía: Situs solitus. Ordenación segmentaria normal. Aurículas normales y FOP con flujo I-D. Válvulas AV normales. Ventrículos de disposición, morfología y contractibilidad normal. SIV íntegro. Sigmoidea aórtica tricúspide normal. Mosaico en tronco pulmonar a nivel valvular, con gradiente de 60 mmHg. Grandes vasos de tamaño normal y drenajes venosos normales. Estudio genético: cariotipo 46 XY, microdelección 7q11.23. Síndrome de Williams.
DISCUSIÓN:
Presentamos este nuevo caso de síndrome de Williams como un ejemplo más de la necesidad de realizar el estudio genético ante un paciente con rasgos faciales dismórficos y peculiares, acompañado de otras alteraciones, en nuestro caso estenosis pulmonar valvular.

P.13
MICRODELECCIÓN 22q11.2. ANOMALÍAS FACIALES CARACTERÍSTICAS

M. de Toro Codes[1], N. Martínez Espinosa[1], J.F. Expósito Montes[1], M.V. Esteban Marfil[1], F.J. Alados Arboledas[1], E. Mansilla[2], P. Lapunzina Badía[3], J. de la Cruz Moreno[1].

[1]Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil. Jaén.
[2]Laboratorio de Citogenética del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
[3]Sección de Genética Médica del Hospital Universitario La Paz. Madrid.

INTRODUCCIÓN:
La microdelección 22q11.2 es la alteración cromosómica intersticial más frecuente, detectándose en 1 de cada 4.000 recién nacidos vivos. En un principio se propuso el acrónimo CATCH-22 (Cardiac abnormality, Abnormal faces, T cells déficit, Cleft palate, Hipocalcemia). Hoy es conocido que esta alteración puede presentarse con una amplia variedad de fenotipos, incluyendo formas asintomáticas. Dentro de estos fenotipos podemos encontrar el síndrome velocardiofacial, el síndrome de Di George o anomalías cardiacas conotruncales aisladas.
El síndrome velocardiofacial se caracteriza por anomalías faciales, cardiopatía congénita, fisura palatina y alteraciones del aprendizaje e incluso trastornos psiquiátricos como esquizofrenia y trastorno bipolar. Sin embargo el síndrome de Di George viene definido por un déficit de la inmunidad celular, hipocalcemia por hipoparatiroidismo, aplasia del timo, cardiopatía y anomalías faciales.
CASOS CLÍNICOS:
Presentamos dos casos clínicos de microdelección 22q11.2 con distinto fenotipo nacidos en nuestro hospital.
CASO 1:
Niño de 2 años remitido desde Cardiología Infantil por presentar facies peculiar y retraso en el lenguaje.
Antecedentes personales: Ingreso en Unidad Neonatal al tercer día de vida por soplo cardiaco, siendo diagnosticado de Tetralogía de Fallot rosada. Se detectaron en la exploración ciertos rasgos dismórficos: hendiduras palpebrales pequeñas, pabellones auriculares de implantación baja y posterior y paladar ojival. Cariotipo convencional realizado: normal 46XY.
Exploración física: Destacan rasgos dismórficos faciales: blefarofimosis, epicanto, microretrognatia y ausencia de úvula. Retraso en el lenguaje.
Exámenes complementarios: Cariotipo de alta resolución con técnica de hibridación in-situ (FISH): microdelección 22q11.2. Diagnóstico molecular: resultan informativos los microsatélites D22S941 y D22S1623, mostrando el análisis de haplotipos delección cromosómica de origen paterno. Se descarta dicha microdelección en progenitores. PEAT: Leve hipoacusia de transmisión. Se descartan déficit de inmunidad celular y alteraciones paratiroideas.
Diagnóstico: Síndrome velocardiofacial.
CASO 2:
Recién nacido que ingresa en la Unidad Neonatal por bajo peso al nacimiento (Peso: 2.220 g., EG: 39 sem).
Antecedentes perinatales: Oligoamnios, cesárea por pérdida del bienestar fetal, Apgar 7/9/9.
Exploración física: Rasgos dismórficos (hendiduras palpebrales pequeñas, pabellones auriculares displásicos), soplo cardíaco.
Exámenes complementarios: Ecocardiografía: truncus tipo I. Se remite muestra para cariotipo, con sospecha de microdelección 22q11.2, no obteniéndose crecimiento.
Evolución: traslado a nuestro hospital de referencia en cirugía cardiovascular infantil para corrección quirúrgica. En el postoperatorio presentó crisis de hipocalcemia lo cual llevó a la sospecha de síndrome de Di George, aunque no se detectó alteración alguna de la inmunidad celular y mediante técnica FISH se confirmó la microdelección 22q11.2.
CONCLUSIONES:
- Una misma alteración cromosómica puede mostrar un amplio abanico de fenotipos.
- A pesar del fenotipo diferente de los dos casos, comparten rasgos faciales similares.
- Destacar la importancia de las técnicas de citogenética como la hibridación in situ para el diagnóstico de estas alteraciones cromosómicas.
- Sospechar dicho síndrome ante la asociación de cardiopatía conotruncal con dismorfia facial.

P.14
TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y RIESGO PARA DEFECTOS CONGÉNITOS EN LOS DATOS DEL ECEMC

M.L. Martínez-Frías y Grupo de Trabajo del ECEMC.

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

INTRODUCCIÓN:
En los últimos tiempos, están apareciendo cada vez más estudios sugiriendo la posibilidad de una relación entre las técnicas de reproducción asistida (TRA) y alteraciones del desarrollo embrionario-fetal, tanto en el ser humano como en estudios experimentales con animales. En los primeros trabajos realizados en Australia, Israel y Francia la frecuencia de niños con defectos congénitos nacidos tras fecundación in vitro (FIV), fue de alrededor del 2,2%, similar a la de la población. Sin embargo, en estudios más recientes esas cifras han sido del 5,4% en Suecia y, en otro estudio realizado en Australia, la frecuencia fue del 9% para los niños nacidos tras FIV y de 8,6% para los nacidos tras inyección intra-citoplásmica (ICSI). No obstante, los resultados anteriores son globales, y cuando se han analizado defectos concretos, parece ser que la frecuencia es mayor para alguno de ellos. En Suecia los DTN y la atresia de esófago fueron más frecuentes en los niños nacidos tras una FIV que en el grupo control.
En este trabajo mostramos los resultados preliminares de un estudio epidemiológico sobre los datos del ECEMC.
MATERIAL Y MÉTODOS:
En el ECEMC, la información sobre TRA se empezó a recoger en el año 1991, y hasta el año 2005 inclusive, se dispone de 18.197 recién nacidos con defectos congénitos y 17.503 controles, en los que está especificado el dato sobre si su embarazo fue producto de una TRA, o fue natural. De estos, 791 casos y 558 controles nacieron tras cualquier método de reproducción asistida. El presente análisis ha calculado los riesgos de las siguientes TRA: FIV, ICSI, Inseminación Artificial (IA) y un grupo de Otros, que incluye todos los tratamientos hormonales. También se han analizado los riesgos para ciertos tipos de defectos congénitos. Los análisis se hicieron en un diseño de casos y controles.

RESULTADOS:
El incremento del riesgo global para defectos congénitos fue significativo para todos los tipos de TRA. Así el riesgo de la FIV es de 2,08 (IC:1,59-2,72; p<0.000000); de la ICSI de 2,34 (1,07-5,22); de la IA de 1,70 (1,21-2,40); y del grupo de Otros 1,16 (1,01-1,33). Para analizar los riesgos por defectos, se excluyeron de los casos y los controles, todos aquellos que tuvieran un pariente de primer grado con defectos congénitos, y de los casos, todos aquellos con síndromes. Los resultados mostraron que la FIV incrementó el riesgo en forma estadísticamente muy significativa, para los defectos de: tubo neural, cardiovasculares, ojos, anotia/microtia, apéndice preauricular, hipospadias y angiomas. La ICSI los incrementó para cardiovasculares y síndrome de Wiedemann-Beckwith. La IA para cardiovasculares e hipospadias, mientras que disminuye el riesgo para apéndices pre-auriculares. Los otros no mostraron esos efectos.
COMENTARIOS:
En la última década, están apareciendo trabajos en los que se expresa una gran preocupación sobre los posibles efectos de las TRA, aunque no se ha llegado a un consenso sobre las causas de esos efectos. Entre las posibles, se han evaluado los propios problemas de fertilidad de la pareja, los inductores de la ovulación, la viabilidad embrionaria por la super-ovulación, alteraciones del gameto masculino, los medios de cultivo empleados y problemas de *imprinting*, entre otros. En un muy reciente estudio, comparando varios grupos de niños nacidos de padres con y sin problemas de fertilidad y con y sin TRA, se observó que tanto el problema de fertilidad como la propia técnica podrían influir en los riesgos para defectos congénitos. En nuestros datos, aunque preliminares, se sugiere que los riesgos son para defectos congénitos determinados y que esos riesgos difieren del tipo de TRA, lo que podría estar relacionado con los mecanismos tanto técnicos como biológicos. Consideramos que es muy importante seguir este estudio y realizar un análisis multivariado con objeto de definir mejor los resultados y eliminar posibles factores de confusión.
Agradecimientos: *Fundación 1.000 sobre Defectos Congénitos. Madrid.*

P.15
ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES EXPUESTAS A ANTIDEPRESIVOS DURANTE LA GESTACIÓN: EXPERIENCIA DE LOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATÓGENOS (SITTE/SITE)

P. Fernández[1], E. Rodríguez-Pinilla[1], C. Mejías[1], V. Lucas[1], M.L. Martínez-Frías[1,2].

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

INTRODUCCIÓN:
Los Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos se consideran una herramienta eficaz y de gran ayuda a la hora de potenciar un uso racional de medicamentos y la consecuente prevención primaria de malformaciones congénitas y de otros efectos adversos tanto maternos como fetales. En la actualidad, este tipo de servicios están agrupados en dos organizaciones internacionales: una red europea (ENTIS) y otra norteamericana (OTIS) y aportan un alto porcentaje de las publicaciones existentes sobre la seguridad o no de los distintos medicamentos, especialmente de aquellos de más reciente comercialización. No obstante, existe la preocupación de los potenciales sesgos que este tipo de estudios pueda presentar, máxime en aquellos realizados con los datos de múltiples servicios de diferentes países y con metodologías no homogéneas. A este respecto, cabe destacar que existen servicios dirigidos sólo a profesionales de la sanidad, otros que atienden llamadas de la población general y otros a ambos. En nuestro país, disponemos de dos servicios: el SITTE dirigido a los profesionales de la sanidad y el SITE dirigido a la población general. El objetivo de este trabajo es comparar si existen diferencias significativas en tres variables demográficas maternas (la edad, el nivel de estudios y la etnia), en las llamadas al SITE realizadas por las propias embarazadas tratadas con fármacos antidepresivos (AD) que preguntan por el potencial riesgo de la medicación, y las llamadas al SITTE por médicos con pacientes tratadas igualmente con este tipo de fármacos.
MATERIAL UTILIZADO:
El material utilizado ha sido el de los dos Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos (SITTE y SITE) del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Las llamadas son atendidas por médicos especializados en la evaluación del riesgo reproductivo y en la transmisión de la información, que recogen los datos de la exposición por la que se consulta, así como una serie de aspectos de la historia obstétrica y reproductiva de la paciente. Durante el periodo analizado (1991-2005) se atendieron un total de 13.540 llamadas realizadas por profesionales de la sanidad (fundamentalmente médicos) y 42.337 realizadas por la población general (en su gran mayoría embarazadas). En el presente trabajo se han analizado aquellas consultas de mujeres embarazadas expuestas a fármacos Antidepresivos (AD). En ellas, se han analizado el tipo de AD utilizado, la edad, la etnia y el nivel de estudios de la embarazada. Durante el periodo estudiado, en el SITTE se atendieron 1.208 consultas sobre pacientes embarazadas en tratamiento con AD y, en el SITE, 777 consultas realizadas por las propias mujeres embarazadas igualmente expuestas a este tipo de medicación.
RESULTADOS:
Tipo de AD: Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina han sido el tipo de AD por el que más han consultado tanto los profesionales de la sanidad (69,45% del total de sus consultas sobre AD), como la población general (75,29%). Les siguen, en orden de frecuencia, los Inhibidores No Selectivos de la Recaptación de Monoaminas (20,86% y 17,50% en el SITTE y SITE respectivamente) y el subgrupo de Otros AD (16,89% y 11,20% respectivamente).
Edad Materna: La distribución por edad materna muestra diferencias en ambas poblaciones analizadas, a expensas de un significativo menor porcentaje de mujeres jóvenes (menores de 25 años) entre las embarazadas expuestas que llaman al SITE (3,92%) al compararlas con las pacientes por las que consultan al SITTE los profesionales (8,47%) (p=0,01).
Etnia Materna: La distribución de la etnia de las mujeres en ambos grupos también difiere de manera significativa, a expensas de un menor porcentaje de mujeres gitanas en la población del SITE (p=0,01).
Nivel de Estudios: La comparación de la distribución por nivel de estudios de las embarazadas de ambas poblaciones en tratamiento con AD es significativamente diferente (p=0,005), siendo el porcentaje de mujeres con estudios medios significativamente mayor entre las embarazadas que consultan directamente con el SITE (p=0,001).
COMENTARIOS:
Las variables analizadas en este trabajo, la edad de la mujer, su etnia y su nivel de estudios pueden ser importantes factores de confusión a la hora de analizar la potencial teratogenicidad de un medicamen-

to. Por ello, al interpretar los resultados de trabajos en los que se analizan conjuntamente los datos de Servicios de Información sobre Teratógenos con metodologías diferentes, es muy importante controlar este tipo de variables asociadas a las pacientes en tratamiento con determinados medicamentos, que podrían estar alterando los resultados obtenidos.

RESÚMENES DE PONENCIAS INVITADAS. XXIX REUNIÓN DEL ECEMC, CELEBRADA EN GUADALAJARA DURANTE LOS DíAS 20-21 DE OCTUBRE DE 2006

ALTERACIÓN ESTRUCTURAL EN MOSAICO DE 9p+ Y 9p-. IDENTIFICACIÓN Y MECANISMOS DE FORMACIÓN

L. Rodríguez[1], E. Galán[2], E. Mansilla[1], M.L. Martínez-Fernández[1], E. Chabchoub[3], J.P. Fryns[3], J. Vermeesch[3], M. L. Martínez-Frías[1,4].

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

[2]Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil de la Seguridad Social. Badajoz.

[3]Center for Human Genetics. University Hospital Gasthuisberg. Leuven. Bélgica.

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

RESUMEN:

En los últimos años, los conocimientos sobre los cromosomas, su constitución, su función y mecanismos de reparación han experimentado un gran avance. De hecho, hoy sabemos que los cromosomas se mantienen estables, entre otros factores, gracias a los telómeros. Por consiguiente, cualquier alteración cromosómica que conlleve la pérdida de esta región telomérica debe de ser reparada para mantener la estabilidad cromosómica. Esta reparación telomérica puede ocurrir, bien mediante la síntesis de un nuevo telómero por la telomerasa ("*healing*"), o bien mediante una captura telomérica ("*capture*").

Se presenta el caso de una niña de 14 años, que al nacimiento presentó trigonocefalia y pies zambos, con un importante retraso psicomotor en su evolución y cuyo cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) mostró una alteración cromosómica muy compleja y muy poco frecuente.

El primer estudio cromosómico con bandas G, realizado a la paciente al nacimiento, reveló la presencia de dos líneas celulares, cada una de ellas con una alteración distinta en el cromosoma 9 (46,XX 9p+/46,XX 9p-). Con la utilización de las técnicas de citogenética de última generación, tales como la Hibridación *in-situ* con Fluorescencia (FISH), la hibridación genómica comparativa con arrays (CGH-array) y los marcadores polimórficos, hemos podido determinar el tamaño de las alteraciones así como la secuencia de eventos ocurridos para generar esta compleja alteración cromosómica. Además, se ha podido demostrar que en esta paciente se han producido de forma simultánea, ambos procesos de estabilización cromosómica ("*healing*" y "*capture*").

Agradecimientos: *Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (PI020028), Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. España.*

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA HERNIA DIAFRAGMATICA CONGENITA

E. Bermejo[1], J. Mendioroz[1], L. Cuevas[1], E. Mansilla[1], M.L. Martínez-Frías[1,2].

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

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

INTRODUCCION:

Al revisar la literatura médica en relación con la hernia diafragmática congénita (HDC), se puede constatar la gran atención que, lógicamente, ha merecido este defecto en lo que respecta al tratamiento de los niños afectados. Pero también es llamativa la escasez de estudios epidemiológicos encaminados a la identificación de los factores responsables de esta alteración del desarrollo prenatal. Ello puede ser debido, al menos en parte, a la dificultad para conseguir datos sobre series consecutivas de casos, que no provengan de muestras seleccionadas, como las que proceden de servicios en los que son tratados los pacientes afectados (servicios de cirugía, neumología, etc). En esta ponencia se presentan los principales resultados del estudio de las características epidemiológicas de la hernia diafragmática congénita en España sobre la serie consecutiva de casos registrados en el ECEMC.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se han analizado los datos registrados por el ECEMC en el período comprendido entre Abril de 1976 y Diciembre de 2004. El ECEMC dispone de un registro de casos y controles, de base hospitalaria (con datos de 140 hospitales de toda España). En el período analizado, se han registrado 356 recién nacidos vivos (RNV) con HDC y, desde Enero de 1980, otros 27 recién nacidos muertos (RNM) con el defecto. Tras excluir los casos en los que se identificó algún síndrome, se ha estudiado un total de 73 variables/factores en relación con la HDC. Para ello se han empleado las técnicas bioestadísticas habituales en los estudios descriptivos, y para el estudio analítico se ha calculado el riesgo relativo aproximado, u Odds Ratio (OR), y se han efectuado diversos análisis multivariados, con modelos de regresión logística condicionada, para tratar de controlar posibles efectos de confusión o interacción entre las variables analizadas. Todos los análisis se han realizado tanto para el total de casos con HDC, como para los distintos tipos del defecto.

RESULTADOS:

La frecuencia basal de HDC en España, según los datos del ECEMC, es 2,80 (2,29-3,35) por 10.000 recién nacidos. Dicha frecuencia ha disminuido de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, como consecuencia de la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que el feto presenta este defecto. Entre los recién na-

cidos con HDC se encuentra una proporción de varones significativamente superior a la observada en la población general. En los análisis globales preliminares se ha objetivado un mayor riesgo global para HDC en madres analfabetas (frente a las universitarias), en la etnia gitana, en parejas consanguíneas, y en familias en las que ha habido algún afectado con el defecto entre los parientes de primer grado del propósito. El grupo de la HDC de tipo no determinado se asocia de forma estadísticamente significativa (globalmente) con las ocupaciones materna y paterna en relación con los rayos X, y con la ocupación paterna en agricultura. Además, en los análisis preliminares se encontró relación entre varios de los tipos de HDC y los procesos gripales padecidos por la madre en el primer trimestre del embarazo, y entre la ausencia total de diafragma y la exposición a antibióticos o antigripales en ese mismo período de la gestación, siendo también estadísticamente significativo el incremento del riesgo global para HDC tras la exposición a fármacos hipotensores en el primer trimestre. Por el contrario, se observó un efecto protector de los preparados con folatos. En la ponencia se detallarán los resultados obtenidos del análisis multivariado.

COMENTARIOS:

El hecho de haber encontrado relación con diversas variables o factores que pueden ser indicativos de un origen tanto genético como ambiental de la HDC, apoya la consideración de que puede tratarse de un defecto de origen multifactorial, sujeto por tanto a la acción combinada de ambos tipos de factores.

Agradecimientos: *Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (Proyecto PI 042661), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. España.*

VI.
OTROS ASPECTOS

HOT SPOTS
(INVESTIGACIONES IMPORTANTES)

Autoanticuerpos anti-receptores de folato en el síndrome de deficiencia cerebral de folato

En el número del 12 Mayo del año pasado, de la revista New England Journal of Medicine, Ramaekers y cols. [2005; 352:1985-1991] publican un trabajo que nos ha parecido importante resaltar por sus implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.

El síndrome de deficiencia cerebral de folato (SDCF), incluye cualquier condición neuropsiquiátrica asociada a niveles bajos de 5-metiltetrahidrofolato (5-metil-H_4 folato) -que es la forma activa de folato predominante en el plasma- en el líquido cefalorraquídeo, mientras que sus valores plasmáticos, y los niveles de la homocisteína fuera del sistema nervioso central, son normales. El SDCF infantil se desarrolla entre los 4 y 6 meses de vida, siendo sus manifestaciones más importantes: irritabilidad marcada, disminución del crecimiento de la cabeza, retraso psicomotor, ataxia cerebelosa, signos piramidales, disquinesia y convulsiones.

El transporte activo del folato a través de la barrera hematoencefálica, es mediado por los receptores de folato asociados a la membrana. Esos receptores están anclados por un glicosilfosfatidilinositol (GPI) a la superficie del endotelio del cerebro y a la superficie basolateral de las células epiteliales del plexo coroideo. El 5-metil-H_4 folato del plasma se une a esos receptores de folato siendo interiorizado por las células epiteliales, con la mediación de los receptores de la endocitosis, y desde ahí pasan a los intersticios cerebrales y al líquido cefalorraquídeo.

En este trabajo, Ramaekers y cols., confirmaron la hipótesis de que los niveles bajos de 5-metil-H_4 folato en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con SDCF, son causados por autoanticuerpos circulantes que debido a su alta afinidad, bloquean la unión del folato con el GPI anclado a los receptores de folato. A los 25 niños que tenían autoanticuerpos bloqueantes (cuyas edades en el momento del estudio tenían un rango de 2,5 a 19,3 años), se les trató con ácido folínico a dosis de entre 0,5 a 1 mg/kg de peso divididas en dos dosis al día. Tras el tratamiento, en general se observó una mejoría importante en las alteraciones neurológicas en los más jóvenes. En los pacientes que además tenían un comportamiento autista, éste desapareció en los que empezaron el tratamiento a edades de 2-3 años, pero se mantuvo en los que lo iniciaron cuando tenían entre 5 y 12 años. En aquellos casos que habían desarrollado epilepsia, aunque fuera grave e incontrolable con tratamiento anticonvulsivante, tras añadir ácido folínico al tratamiento antiepiléptico, las convulsiones se controlaron completamente. Sólo un paciente de 8,7 años con epilepsia incontrolable incluso con ácido valproico (AV), no respondió al tratamiento concomitante con ácido folínico, mostrando un deterioro progresivo. Sin embargo, cuando se cambió el AV por etosuximida y siguiendo con el folínico, se controlaron las convulsiones y se recuperó neurológicamente.

Estos autores resaltan la importancia que tiene el diagnóstico precoz del SDCF. (Consultar también el primero de los trabajos que se incluyen en el apartado de "Trabajos de lectura recomendada").

La Epidemia Silenciosa

En el número del 27 de Julio de 2006, de la revista New England Journal of Medicine, Marcus [2006; 355:339-341], publica un trabajo titulado "*The silent epidemic-The health effects of illiteracy*", que creemos importante destacar, porque puede ser aplicable a la situación actual de nuestro país.

En este artículo, Marcus relata la situación de un hombre de 64 años con diabetes y problemas cardiacos en el que, aunque aseguraba que tomaba la medicación que se le indicaba, no se lograba un buen control de sus problemas de salud. El autor describe cómo se le explicó la importancia de controlar su enfermedad y de seguir las pautas para su control. Así mismo indica que el hombre parecía inteligente, muy interesado en el control de sus problemas y de colaborar con sus médicos. Sin embargo, cada vez que volvía al médico su situación no había mejorado. Finalmente, se le explicó y se le dieron unas instrucciones sencillas por escrito, con horarios en los que debía medir sus niveles de glucosa, y todo lo que debía hacer para el control dependiendo de niveles concretos, así como la medicación que debía tomar. A pesar de ello, cuando acudió a revisión seguía empeorando; Marcus explica cómo el médico residente, cuando lo atendió hizo el diagnóstico: "analfabetismo". Entonces se supo que no sabía leer.

El resto del artículo lo dedica a comentar este problema calculando que en EE.UU., según los datos oficiales, 30 millones de personas se consideran analfabetas y 63 millones sólo tienen conocimientos de lectura. Además, evalúa también la habilidad para usar y comprender la información médica, en función a los niveles de escolaridad de los pacientes. Incluso resume los estudios realizados y las propuestas de incluir en los cuestionarios médicos la indagación del nivel de educación (o escolaridad), incluso con una pregunta directa, como un nuevo "signo vital".

Hemos querido resumir y recomendar la lectura de este artículo, porque esta situación puede darse en España. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2002, el 4,2% de las mujeres con 16 años o más, eran analfabetas, y el 12,9% no tenían estudios. Estos porcentajes indican que 733.719 mujeres de esas edades eran analfabetas en ese año y que 2.253.566 no tenían estudios. Además, debido al incremento de la población inmigrante, aparte del analfabetismo, esos problemas se pueden dar también por las dificultades de comunicación debidas al idioma.

María Luisa Martínez-Frías
Editora

TRABAJOS DE LECTURA RECOMENDADA

1. **Ormazabal y cols.** Utilidad del líquido cefalorraquídeo para el estudio de las deficiencias del metabolismo de neurotransmisores y pterinas y del transporte de glucosa y folato a través de la barrera hematoencefálica. Med Clin (Barc) 2006;127:81-85.

2. **Cotten y cols.** Genomic analyses: A neonatology perspective. J Pediatr 2006;148:720-726.

3. **Munnich A.** Advances in genetics: what are the benefits for patients? J Med Genet 2006;43:555-556.

4. **Crow y cols.** Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. Nat Genet 2006; 38:910-916.

5. **Crow y cols.** Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutières syndrome at the AGS1 locus. Nat Genet 2006; 38:917-920.

6. **Zhu y cols.** Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. BMJ, doi:10.1136/bmj.38919.495718.AE (publicado 7 agosto 2006).

NOTICIAS DEL ECEMC

1. CIBER

En el mes de Abril de este año, el Instituto de Salud Carlos III, publicó una convocatoria para constituir 7 Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER) en España, que estarían constituidos por grupos de investigación que fueran considerados de excelencia científica, siendo uno de esos centros el de enfermedades raras (ER). Este CIBER de ER se constituiría con aquellos grupos de investigación seleccionados cuya actividad fuera sobre la biología y patología molecular de las siguientes enfermedades:

a) Mitocondriales,
b) Metabólicas,
c) Endocrinas de base genética,
d) Neurológicas de base genética, Retraso mental y del desarrollo psíquico,
e) Transtornos del desarrollo y defectos congénitos,
f) Otras enfermedades de base genética,

Junto con el desarrollo de:

a) Investigación traslacional en diagnóstico precoz y estrategias terapéuticas,
b) Epidemiología.

El ECEMC presentó la solicitud para el CIBER de ER, y ha sido aceptado como uno de los grupos que integrarán el CIBER de ER. En total hay 47 grupos de investigación que integraran este CIBER.

Esperamos que esto suponga una gran ayuda para el mantenimiento de la investigación que se desarrolla entre todos los que integramos el ECEMC.

2. Un nuevo PREMIO

En las VI Jornadas de Farmacovigilancia celebradas en Madrid durante los días 30 y 31 de Marzo de 2006, se presentó el trabajo titulado "*Utilización de paroxetina durante el primer trimestre del embarazo y riesgo para defectos cardiacos en el recién nacido*" firmado por E. Rodríguez-Pinilla, C. Mejías, P. Fernández, y M.L. Martínez-Frías. Dicho trabajo recibió el **Primer Premio de Farmacovigilancia y Seguridad de Medicamentos** de la Comunidad de Madrid.

3. PREMIO a la mejor comunicación

El trabajo de investigación "*Cardiopatías congénitas en Atención Primaria: estudio de nueve años*", llevado a cabo en Guadalajara y dirigido por el Dr. Alfonso Ortigado, en colaboración con el Dr. Ángel García (responsable junto con el anterior de la Cardiología Pediátrica) y el Dr. José María Jiménez Bustos (jefe del Servicio de Pediatría del Hospital de Guadalajara), recibió el **Premio a la mejor comunicación en la XI Reunión Anual de la Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha (Spmycm)**, celebrada en Cuenca los pasados días 21 y 22 de Abril.

OBITUARIO

El pasado día 29 de Agosto falleció el Profesor Robert J. Gorlin (maestro y amigo desde hace mucho tiempo), a los 83 años de edad. Durante muchos años ha sido miembro del Comité Editorial del Boletín del ECEMC y tuvimos el placer de contar con su presencia en varios de los eventos científicos que el ECEMC ha organizado a lo largo del tiempo. Concretamente, participó en el "II Curso de Dismorfología Humana: Anomalías Craneofaciales", que celebramos en 1989 en el Ministerio de Sanidad y Consumo. Aceptó también participar en la "VI Reunión Anual del ECEMC", celebrada en Valdepeñas en el año 1983, y posteriormente, en 1993, contamos con su presencia en la "XVI Reunión del ECEMC, y Curso de Actualización sobre la Investigación de los Defectos Congénitos" celebrados en Cáceres.

Es imposible hablar de Gorlin sin destacar su excepcional capacidad intelectual y científica, así como su importante aportación a la Dismorfología y la Genética Clínica, que tanta utilidad diagnóstica ha tenido, y sigue teniendo, para los pediatras y genetistas. Su herencia escrita se cifra en más de 700 artículos publicados, múltiples libros e innumerables capítulos de libros, habiendo contribuido a delinear más de 90 síndromes, estando incluido su nombre en el epónimo de varios de ellos.

Sin embargo, su mejor aportación, el mejor regalo que nos hizo a los que tuvimos el privilegio de conocerlo, fue su faceta humana. Una vez me pidieron un breve texto en forma de carta para incluirlo en un libro conmemorativo de su jubilación (del trabajo, que no de la ciencia), y recuerdo que describí mi impresión cuando lo vi por primera vez porque me pareció un hombre grande (era muy alto), sin embargo, cuando lo hube tratado descubrí que, en realidad, era un Gran Hombre. Su vitalidad, simpatía y entusiasmo eran contagiosos y, a la vez, era tan amistoso y empático que transmitía y te hacía sentir un gran afecto. Siempre estaba alegre, todo lo disfrutaba y todo le parecía estupendo y positivo. Nunca mostró el más mínimo cambio de actitud, talante o entusiasmo, durante los años en los que le vimos convivir con el cáncer. Su actitud humana y científica, que en él tenían una perfecta unión, han sido su mejor enseñanza.

Desde estas páginas, quiero rendirle justo homenaje en nombre de todos los que trabajamos en el área de los defectos congénitos, y recordarle con un inmenso cariño, y como es seguro que quiso que le recordáramos al brindarnos imágenes divertidas y sin protocolo. Siempre estarás en mi (nuestro) corazón Profesor (Bob) Gorlin.

María Luisa Martínez-Frías
Madrid, Septiembre de 2006

FUNDACIÓN 1000 SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS

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

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

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

HÁGASE SOCIO DE LA FUNDACIÓN 1000 SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS

FUNDACIÓN 1000 *sobre defectos congénitos*

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

ORDEN BANCARIA PARA COLABORAR CON LA FUNDACIÓN 1000 PARA LA INVESTIGACIÓN 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 SCH en la cuenta 1010-3 de la Sucursal 0001.**
Si desea hacerlo **desde su Banco o Caja, el número de la cuenta es: 0049-0001-59-281-001010 3.**

Cta. 0049-4685-04-2793012120 del SCH
c/ Hilarión Eslava, 26. 28015 - Madrid.

CAJA MADRID: 2038-1976-10-6000065961
c/ Hilarión Eslava, 47. 28015 - Madrid.

CANTIDAD A INGRESAR

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

Atentamente (Firma)

En caso de abonos anuales, indicar el mes en que debe efectuarse el cobro: .....
Nombre y apellidos o razón social: .....
N.I.F./C.I.F.: .....
Dirección: .....
Población: ..... Provincia: .....
Código postal: .....
Tel.: (.....) ..... FAX.: (.....) .....

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

VII.
PUBLICACIONES DEL ECEMC
2004-2006

PUBLICACIONES DEL ECEMC 2004 - 2006

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, 2004 y 2005.

I. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICOS:

En español

Canduela Martínez V, Mongil Ruiz I, de Diego García EM, Fernández Jiménez I (2004): ¿Cuál es su diagnóstico?: Recién nacida con masa quística interlabial. An Pediatr (Barc) 61(3):273-274.

Martínez-Frías ML (2004): Editorial: Biología del desarrollo y genética molecular de los síndromes malformativos: Luces y sombras de un Sistema Altamente Complejo. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,3:V-VIII.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, López-Grondona F, Rodríguez-Pinilla E, Mendioroz J, Cuevas L, Barcia JM, Oliván del Cacho MJ, Espinosa MJ, Gómez F, Aparicio P, Félix V, García A, García MJ, Vázquez MS, Centeno F, García MM, Marco JJ, Galán E, Gómez H, Blanco M, López Soler JA, Paisán L (2004): Aspectos diagnósticos, etiológicos y genéticos de las ictiosis congénitas al nacimiento: Características de los casos registrados en el ECEMC. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,3:2-13.

Mendioroz J, Bermejo E, López-Grondona F, Félix Rodríguez V, Valdivia L, Rosa A, Blanco M, Sanchis A, Centeno F, Espinosa Pérez MJ, Ayala A, Pérez JL, Mousallem D, Burón Martínez E, Vázquez García MS, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2004): Síndromes muy poco frecuentes. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,3:14-17.

Pérez Belmonte, Ochoa Sangrador C, Marugán Isabel V, Casanueva Pascual, Carrascal Tejado A (2004): Secuencia de Poland y dextrocardia. (Carta al Director). An Pediatr 61(4):350-351.

Mendioroz J, Bermejo E, Martínez Santana S, De La Serna E, Gómez-Ullate J, Alcaraz M, Ayala A, Félix V, García San Miguel M, Lara A, Sanchis A, Vega M, Mansilla E, Cuevas L, Martínez-Frías ML (2005): Síndromes muy poco frecuentes. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,4:36-39.

En Inglés

Galán-Gómez E, Carbonell-Pérez JM, Cardesa-García JJ, Val-Sánchez de León JM, Campo-Sampedro FM, Martínez-Frías ML, Frías JL (2004): A diagnostic conundrum: Two siblings with features overlapping the Kabuki and Malpuech Syndromes. A new MCA Syndrome? Am J Med Genet 125A:306-309.

Martínez-Frías ML (2004): Editorial Comment: Segmentation anomalies of the vertebras and ribs: One expression of the primary developmental field. Am J Med Genet 128A:127-131.

Bermejo E, Félix V, Lapunzina P, Galán E, Soler V, Delicado A, Pantoja A, Márquez MD, García M, Mora E, Cuevas L, Ureta A, López-Pajares I, Martínez-Frías ML (2005): Craniofacial dyssynostosis: Description of the first four Spanish cases and review. Am J Med Genet 132A:41-48.

Bermejo E, Lapunzina P, Galán E, Félix V, Soler V, Martínez-Frías ML (2005): Correspondence: New findings in craniofacial dyssynostosis. Am J Med Genet 134A:344-345.

Martínez-Frías ML, Fernández Toral J, López-Grondona F, Mendioroz J, Bermejo E (2005): Clinical Report: Growth deficiency, facial anomalies, and brachydactyly (Frías syndrome): A second family. Am J Med Genet 137A:288-291.

Mendioroz J, Fernández-Toral J, Suárez E, López-Grondona F, Kjaer KW, Bermejo E, Martínez-Frías ML (2005): Clinical Report: Sensorineural deafness, abnormal genitalia, synostosis of metacarpals and metatarsals 4 and 5, and mental retardation: Description of a second patient and exclusion of HOXD13. Am J Med Genet 135A:211-213.

Sanchis A, Cerveró L, Bataller A, Tortajada JL, Huguet J, Crow YJ, Au M, Higuet LJ, Martínez-Frías ML (2005): Genetics syndromes mimic congenital infections. J Pediatr 146:701-705.

II. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS:

En español

Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2004): Aspectos clínico-Epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,3:25-43.

Bermejo E, Marco JJ, Paisán L, Félix V, Marugán V, Huertas H, Aparicio P, Sanchis A, Centeno F, Ayala A, Pérez JL, Peñas A, Gomar JL, Lertxundi MM, Burón E, Vázquez MS, Gómez H, Barcia JM, Hernández F, Martínez-Frías ML (2005): Epidermolisis bullosa (EB): Patogénesis, aspectos clínicos, diagnósticos y genéticos, base molecular, aspectos epidemiológicos, manejo del paciente con EB e implicaciones translacionales del análisis de mutaciones. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,4:2-13.

Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Mansilla E, Martínez-Frías ML (2005): Análisis de los principales aspectos clínico-epidemiológicos de los recién nacidos con defectos congénitos. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,4:19-35.

En Inglés

Kroes HY, Olney RS, Rosano A, Liu Y, Castilla EE, Cocchi G, De Vigan C, **Martínez-Frías ML**, Mastroiacovo P, Merlob P, Mutchinick O, Rittvanen A, Stoll C, van Essen AJ, Cobben JM, Cornel MC (2004): Re-

nal defects and limb deficiencies in 197 infants: It is possible to define the "Acrorenal syndrome"?. Am J Med Genet 129A:149-155.

Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L (2004): Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain. Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol 70,2:75-81.

Martínez-Frías ML, Rodríguez L, López-Grondona F, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2004): Frequency of neural tube defects and Down syndrome in the same sibship: Analysis of the Spanish Ongoing case-control study. (Letter to the Editor). Am J Med Genet 126A:430-431.

III. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

En español

Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML (2004): Vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas en España, en los últimos 24 años. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,3:58-81.

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

Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML (2005): Anomalías congénitas en España: Vigilancia epidemiológica en el último cuarto de siglo (1980-2004). Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,4:62-85.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Dequino G y Grupo Periférico del ECEMC (2005): Evolución secular y por autonomías de la frecuencia de tratamientos de fertilidad, partos múltiples y cesáreas en España. Med Clin (Barc) 124(4): 132-139.

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, y Grupo periférico del ECEMC (2005): Consumo de tabaco durante el embarazo en España: Análisis por años, comunidades autónomas y características maternas. Med Clin (Barc) 124(3): 86-92.

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E (2005): Cartas al Editor: Respuesta de los autores a los comentarios de Mateos y Aranda sobre 'Consumo de tabaco durante el embarazo en España: Análisis por años, comunidades autónomas y características maternas'. Med Clin (Barc) 125(5):598-599.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Mendioroz J, Rodríguez-Pinilla E, Grupo Periférico del ECEMC y Grupo de Trabajo de REpIER (2006): Análisis comparativo de las frecuencias de ciertos defectos congénitos y su evolución secular en 11 comunidades autónomas. Prog Obstet Ginecol 49,5:221-237.

Zurriaga Lloréns O, Martínez García C, Arizo Luque V, Sánchez Pérez MJ, Ramos Aceitero JM, García Blasco J, Ferrari Arroyo MJ, Perestelo Pérez L, Ramalle Gómara E, Martínez-Frías ML, Posada de la Paz (2006): Los Registros de Enfermedades en la Investigación Epidemiológica de las Enfermedades Raras en España. Rev Esp Salud Pública 80:249-257.

En inglés

Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, Martínez-Frías ML (2006): The incidence of gastroschisis: Is also increasing in Spain particularly among babies of young mothers. BMJ (18 Feb), 332:424. doi:10.1136/bmj.332.7538.424.

IV. PUBLICACIONES SOBRE CITOGENÉTICA-GENÉTICA MOLECULAR:

En español

Carbonell Pérez JM, Galán Gómez E, Sáez Hurtado J, Rodríguez Martínez L, Cardesa García JJ, Martínez-Frías ML (2004): Duplicación parcial de novo del segmento distal del brazo largo del cromosoma 5 (q31→qter). An Pediatr 60(1):80-84.

López-Grondona F, Rodríguez L, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Martínez-Frías ML (2004): Deleción 14q proximal. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,3:18-24.

Martínez-Frías ML (2005): Editoriales: Esterilidad masculina y microdeleciones del cromosoma Y. Med Clin (Barc) 125(19):736-739.

Rodríguez L, Martínez-Fernández ML, Mansilla E, Blanco P, Martín Sanz F, Martínez-Frías ML (2005): Trisomía parcial 7q y monosomía subtelomérica 20p. Presentación clínica de un caso y revisión. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,4:14-18.

En inglés

Pogue R, Ehtesham N, Repetto GM, Carrero-Valenzuela R, Bazán de Casella C, Pintos de Pons S, **Martínez-Frías ML**, Heuertz S, Cormier-Daire V, Cohn DH (2005): Research letter: Probable identity-by-descent for a mutation in the Dyggve-Melchior-Clausen/Smith-McCort dysplasia (Dymeclin) gene among patients from Guam, Chile, Argentina and Spain. Am J Med Genet 138A:75-78.

Rodríguez L, Starke H, Martínez Guardia N, Tönnies H, Neitzel H, Kozlowski P, Mazauric ML, Heller A, López Grondona F, Mansilla E, Santos Muñoz MJ, Liehr T, Martínez-Frías ML (2005): Three new cases with a supernumerary ring chromosome 1. Clin Dysmorphol 14:169-175.

Rodríguez L, Zollino M, Climent S, Mansilla E, López-Grondona F, Martínez-Fernández ML, Murdolo M, Martínez-Frías ML (2005): Clinical Report: The new Wolf-Hirschhorn syndrome critical region (WHSCR-2): A description of a second case. Am J Med Genet 136A:175-178.

Ali M, Highet LJ, Lacombe D, Goizet C, King MD, Tacke U, van der Knaap MS, Lagae L, Rittey C, Brunner HG, von Bokhoven H, Hamel B, Oade YA, **Sanchis A**, Desguerre I, Cau D, Mathieu N, Moutard ML, Lebon P, Kumar D, Jackson AP, Crow YJ (2006): A second locus for Aicardi-Goutieres syndrome at chromosome 13q14-21. J Med Genet 43:444-450.

Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, Garner A, Parmar R, Griffith E, Ali M, Semple C, Aicardi J, Babul-Hirji R, Baumann C, Baxter P, Bertini E, Chandler KE, Chitayat D, Cau D, Déry C, Fazzi E, Goizet C, King MD, Klepper J, Lacombe D, Lanzi G, Lyall H, **Martínez-Frías ML**, Mathieu M, McKeown C, Monier A, Oade Y, Quarrell OW, Rittey CD, Curtis Rogers R, Sanchis A, Stephenson JBP, Tacke U, Till M, Tolmie JL, Tomlin P, Voit T, Weschke B, Geoffrey Woods C, Lebon P, Bonthron DT, Ponting CP, Jackson AP (2006): Mutations in genes enconding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. Nature Genetics 38:910-916.

Liehr T, Mrasek K, Weise A, Dufke A, **Rodríguez L**, **Martínez Guardia N**, **Sanchis A**, Vermeesch JR, Ramel C, Polityko A, Haas OA, Anderson J, Claussen U, Von Eggeling F, Starke H (2006): Small supernumerary marker chromosomes-progress towards a genotype-phenotype correlation. Cytogenet Genome Res 112:23-34.

Martínez-Frías ML, Pérez B, Desviat LR, Castro M, Leal F, Rodríguez L, Mansilla E, Martínez-Fernández ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto D, Ugarte M and ECEMC Working Group (2006): Maternal poly-

morphisms 677C-T and 1298A-C of MTHFR, and 66A-G MTRR genes: Is there any relationship between polymorphisms of the folate pathway, maternal homocysteine levels, and the risk for having a child with Down syndrome? Am J Med Genet Part A 140A:987-997.

V. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS RELACIONADOS CON TERATÓGENOS:

En español

Dequino GV, Rodríguez-Pinilla E, Rato Barrio B, Mejías Pavón C, Fernández Martín P, Martínez-Frías ML (2004): Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) y por el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE): Resultados del año 2003. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,3:84-90.

Fernández P, Rodríguez-Pinilla E, Rato Barrio B, Dequino GV, Mejías Pavón C, Martínez-Frías ML (2004): Intoxicación crónica por monóxido de carbono durante el embarazo. Presentación de un caso. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,3: 54-56.

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, y grupo Periférico del ECEMC (2004): Problemática del diagnóstico de los niños malformados cuyas madres son diabéticas. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,3:46-53.

Fernández Martín P, Mejías Pavón C, Rodríguez-Pinilla E, Acle M, Martínez-Frías ML (2005): La vacuna de la rubéola y el embarazo. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,4:48-51.

Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, Fernández Martín P, Acle M, Martínez-Frías ML (2005): Resultados de la actividad de los Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2004 y análisis del nivel cultural de la población usuaria. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,4:106-112.

En inglés

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2004): Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: A case-control study. Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol 70:194-200.

Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto D, Prieto L (2005): Correspondence: MTHFR 677C-T Polymorphism is not excluded as maternal risk for Down syndrome among Turkish women. Am J Med Genet 134A:461.

Martínez-Frías ML, Frías JP, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL (2005): Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. Diabetic Medicine 22:775-781.

VI. PUBLICACIONES SOBRE ASPECTOS GENERALES:

En español

González de Dios J (2005): Aproximación al concepto de prevención cuaternaria en Genética y Dismorfología Clínica. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,4:40-46.

Ochoa Sangrador C (2005): Luces y sombras de los estudios casos y controles. Impacto sobre el conocimiento de las malformaciones congénitas. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V,4:52-60.

En inglés

Martínez-Frías ML (2005): Correspondence: The real earliest historical evidence of Down syndrome. Am J Med Genet 132A:231.

VII. PUBLICACIONES SOBRE PREVENCIÓN:

En español

Martínez-Frías ML (2004). La prevención prenatal de la dependencia. En: Respuestas a la dependencia: La situación en España. Propuestas de Protección Social y Prevención. Dirigido por D. Casado Pérez. Ed. Editorial CCS. Cap. 8, pags. 229-245. Madrid.

VIII.
EQUIPO DE COLABORADORES DEL GRUPO PERIFÉRICO DEL ECEMC EN 2006

EQUIPO DE COLABORADORES DEL ECEMC EN 2006*

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

ANDALUCÍA

Alvarez Gil, D.	Cabra
Amselem Moryuself, E.	Cabra
Ananías Sotelo, E.A.	Antequera
Barcia Ruiz, J.M.	Cabra
Beaudoin Perrón, A.	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
Colli Lista, G.	Estepona
Cózar Olmo, J.A.	Jaén
Criado Molina, A.	Montilla
Cruz Moreno, J. de la	Jaén
Cruz Morgado, D. de la	Cabra
Espinosa López, D.	La Línea
Esteban Marfil, M.V.	Jaén
Fernández Gómez, E.	Antequera
Gallardo Hernández, F.L.	Montilla
Garriguet López, J.	Montilla
Gascón Jiménez, F.J.	Montilla
Gomar Morillo, J.L.	La Línea
Gómez Vida, J.M.	Motril
Jover Oliver, J.M.	La Línea
Lara Palma, A.	Ubeda
Leiva Gea, I.	Jaén
Lesmes Márquez, M.	Montilla
Martín García, J.A.	Motril
Martínez Espinosa, N.	Jaén
Martínez Padilla, M.C.	Jaén
Mascort Vaca, G.	Cabra
Millán Miralles, L.	Jaén
Miranda Valdivieso, M.	Antequera
Montiel Crespo, R.	La Línea
Morcillo García, L.	Ubeda
Moreno García, J.	Estepona
Núñez Tovar, F.	La Línea
Ramos García	Antequera
Rodríguez Leal, A.	Motril
Salazar Quero, J.C.	Jaén
Tapia Barrios, J.M. de	Puerto Real
Toro Codes, M. de	Jaén
Torres Torres, A.	Ubeda
Trillo Belizón, C.	Motril
Valdivia Bautista, L.	Cabra
Valenzuela Soria, A.	Motril
Vázquez Navarrete, S.	La Línea

ARAGÓN

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

PRINCIPADO DE ASTURIAS

Alvarez Berciano, F.	Avilés
Argüelles Fernández, J.	Cangas del Narcea
Camblor Alonso, L.A.	Cangas del Narcea
Claros González, I.J.	Cangas del Narcea
Díaz Martín, J.J.	Avilés
Espinosa Pérez, M.J.	Riaño

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

Fernández González, P.	Cangas del Narcea
García Amorín, Z.	Riaño
García-N. Fernández, M.	Riaño
González Martínez, C.	Cangas del Narcea
González Martínez, M.T.	Riaño
Haro de los Monteros, N.	Avilés
Junco Petrement, M.P.	Riaño
Lastra Areces, B.	Cangas del Narcea
Martínez Vales, M.T.	Avilés
Mayoral González, B.	Cangas del Narcea
Méndez Alvarez, J.R.	Riaño
Monreal Pérez, A.	Avilés
Pérez Iglesias, R.	Avilés
Pérez Solís, D.	Cangas del Narcea
Pinto Blázquez, J.	Avilés
Quiles Masip, A.	Riaño
Riaño Galán, I.	Avilés
Rodríguez Pando, M.C.	Riaño
Sáenz de Santamaría G., I.	Cangas del Narcea
Sánchez Martínez, P.	Cangas del Narcea
Suárez Menéndez, M.E.	Avilés
Suárez Tomás, J.I.	Avilés
Vázquez Fernández, J.A.	Avilés
Velasco Alonso, J.	Avilés

ISLAS BALEARES

Calvo Pérez, A.	Manacor
Gómez Sabrido, F.	Mahón
Jiménez Ignacio, F.	Manacor
Jiménez Moya, A.	Mahón
Marcó Lliteras, T.	Manacor

CANARIAS

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

CANTABRIA

Cagigas Daza, P.	Laredo
Canduela Martínez, V.	Laredo
Docio Nieto, S.	Laredo
Mongil Ruiz, I.	Laredo

CASTILLA-LA MANCHA

Alvarez Estrada, P.	Guadalajara
Amezcua Recover, A.	Albacete
Ballesteros García, M.M.	Albacete
Baquero Cano, M.	Albacete
Boullosa Costa, A.	Hellín
Bravo Cantarini, F.	Hellín
Carrascosa Romero, C.	Albacete
Cruz Avilés, E.	Puertollano
Estévez Molinero, F.	Toledo
Félix Rodríguez, V.	Toledo
Galán Arévalo, S.	Toledo
García García, A.	Guadalajara
García Fernández, D.	Cuenca
García Martínez, M.J.	Cuenca
García Mazario, M.J.	Guadalajara
García-Pardo Recio, J.G.	Valdepeñas
González de Merlo, G.	Albacete
Herrera López, M.	Toledo
Huertas Camacho, H.	Valdepeñas
Jiménez Bustos, J.M.	Guadalajara
Jiménez Monteagudo, M.	Hellín
Losa Frías, V.	Toledo
Martín-Sacristán Martín, B.	Toledo
Martínez Gutiérrez, A.	Albacete
Medina Monzón, C.	Albacete
Myrick Alvarez, A.	Valdepeñas
Ortiz Valentín, I.	Toledo
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
Salvat Germán, F.	Hellín
Sánchez Estévez, C.	Puertollano
Sánchez-R. Sánchez-G., D.	Toledo
Sarrión Cano, M.	Cuenca
Suay Aguilar, M.	Cuenca
Tebar Gil, R.	Albacete
Tejada Martínez, G.	Hellín
Ureta Huertos, A.	Toledo
Vázquez García, M.S.	Albacete

CASTILLA Y LEÓN

Aparicio Lozano, P.	Burgos
Aragón García, M.P.	Valladolid
Arroyo Bravo, A.	Zamora
Bello Martínez, B.	Valladolid
Burón Martínez, E.	Valladolid
Casanueva Pascual, T.	Zamora
Castaño Almendral, J.L.	Zamora
Centeno Malfaz, F.	Valladolid
Fernández Calvo, J.L.	Valladolid
García-Faria del Corral, C.	Burgos
García Martínez, L.	Zamora
Herrera Martín, M.	Segovia

Martínez Robles, J.V.	Valladolid
Marugán Isabel, V.M.	Zamora
Mousallem Dimian, A.G.	Medina del Campo
Muro Tudelilla, J.M.	Valladolid
Nieto Conde, M.C.	Segovia
Ochoa Sangrador, C.	Zamora
Quesada Segura, G.	Valladolid
Ramos Nogueiras, P.	Zamora
Romero Escós, M.D.	Segovia
Villar Villanueva, A.	Medina del Campo

CATALUÑA

Adroher i Tarres, P.	Girona
Agulló Martí, J.	Palmaos
Alsina i Gibert, M.N.	Calella
Ballester Martínez, A.	Calella
Barco Alván, J.	Lleida
Cabedo Albiol, J.L.	Mora d'Ebre
Casals Rodríguez, C.	Terrassa
Casas Satre, C.	Girona
Caubet Busquet, I.	Vielha
Cueto González, A.	Terrassa
Durán Núñez, A.	Girona
Foguet Vidal, A.	Olot
Font Félix, I.	Calella
Fulquet Munné, J.	Olot
García González, M.M.	Figueres
García Pelegrí, P.	Mora d'Ebre
Gomá Brufau, A.R.	Lleida
Hostalot Abás, A.	Tortosa
Iranzo Balta, R.	Mora d'Ebre
Kassab, H.	Mora d'Ebre
Legaz, G.	Vielha
Maciá Martí, J.	Girona
Martí Solé, J.J.	Sta. C. de Gramanet
Marco Pérez, J.J.	Lleida
Martínez Santana, S.	Girona
Mayol Canals, L.	Figueres
Medrano, J.	Lleida
Mercé Gratacós, J.	Tortosa
Moral García, A.	Terrassa
Mulá Rosias, A.	Calella
Pasarisas Sala, M.	Sta. C. de Gramanet
Pessarrodona Isern, A.	Terrassa
Peñas Boira, M.	Calella
Plaja Román, P.	Palamós
Puig Segarra, I.	Girona
Roca Comas, A.	Calella
Rosal Roig, J.	Tortosa
Sacristán Vázquez, E.	Olot
Sánchez Fernández, M.	Girona
Sant Calpe, A.	Terrassa
Segarra García, E.	Olot
Serrano Aguiar, A.	Mora d'Ebre
Sorní Hubrecht, A.	Tortosa
Suñé Gispert, J.	Calella
Teixidor Feliu, R.	Olot
Tobeña Boada, L.	Terrassa
Torres Simón, J.M.	Palamós
Trujillo Fagundo, A.	Girona
Vázquez Ruiz, M.	Figueres

EXTREMADURA

Arroyo Carrera, I.	Cáceres
Barrio Sacristán, A.R.	Cáceres
Calderón, J.L.	Coria
Cardesa García, J.J.	Badajoz
Carretero Díaz, V.	Cáceres
Casas Gómez, J.	Navalmoral de la Mata
Cimadevilla Sánchez, C.E.	Cáceres
Contreras Suay, J.	Coria
Fernández Espifanio, J.L.	Plasencia
Galán Gómez, E.	Badajoz
García García, M.J.	Cáceres
García Jiménez, J.L.	Navalmoral de la Mata
García Morán, A.M.	Coria
García Raimundo, M.	Badajoz
Gómez Martín, H.	Llerena
Gónzalez de la Gándara, S.	Plasencia
Hernández Rastrollo, R.	Badajoz
López Cuesta, M.J.	Cáceres
Lozano Rodríguez, J.A.	Coria
Martín-Tamayo B., M.P.	Badajoz
Martínez Garrido, J.P.	Llerena
Martínez Tallo, M.E.	Badajoz
Pérez Vela, M.	Badajoz
Rivero Rubio, V.	Coria
Rodríguez Martín, A.	Navalmoral de la Mata
Rota Zapata, L.	Navalmoral de la Mata
Sánchez Cordero, M.C.	Badajoz

GALICIA

Abadi Abadi, A.	Burela
Andrés Andrés, A.	Burela
Antelo Cortizas, J.	Vigo
Blanco García, M.	Vigo
Ocampo Cardalda, S.	Vigo
Rodicio García, M.	Burela
Silveira Cancela, M.	Burela
Vila Sexto, L.	Burela

LA RIOJA

Cristobal Navas, C.	Calahorra
Elosegui Alberdi, J.M.	Calahorra
Fernández Lorente, A.I.	Calahorra
Garijo Ayesterán, M.C.	Calahorra
Jiménez Gil del Muro, S.T.	Calahorra

COMUNIDAD DE MADRID

Arregui Sierra, A.	Leganés
Gallego Fernández, S.	El Escorial
Gámez Alderete, F.	Leganés
Martín Sanz, F.	Madrid
Martínez Guardia, M.N.	Leganés
Río Ganuza, A. del	Madrid
Robles Cascallar, P.	El Escorial
Santos Muñoz, M.J.	Leganés

REGIÓN DE MURCIA

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

PAÍS VASCO

Albisu Andrade, Y.	San Sebastián
Arena Anxotegui, J.	San Sebastián
Arranz Arana, L.	Zumárraga
Arrate Zugazabeitia, J.	Basurto
Azanza, M.J.	Zumárraga
Blarduni Cardón, E.	Zumárraga
Collado Espiga, V.	San Sebastián
Delgado Rubio, A.	Basurto
Echániz Urcelay, I.	Basurto
Echeverría Lecuona, J.	San Sebastián
Lertxundi Etxebarría, M.M.	Zumárraga
Paisán Grisolía, L.	San Sebastián
Palacios, M.A.	Zumárraga
Pérez Fernández, J.L.	Basurto
Pérez Sáez, A.	Zumárraga
Rey Otero, A.	San Sebastián
Ruiz Benito, A.M.	San Sebastián
Saitúa Iturriaga, G.	Basurto
Zuazo Zamalloa, E.	Zumárraga

COMUNIDAD VALENCIANA

Almendral Doncel, R.	Alicante
Andreo, P.	Alicante
Ardid Encinar, M.	Vila-Real
Belda Galiana, I.	Ontinyent
Benlloch Muncharaz, M.J.	Denia
Beseler Soto, B.	Denia
Bonet Arzo, J.	Vila-Real
Caballero Balanzá, S.	Valencia
Calvo Rigual, F.	Xátiva
Cambra Sirera, J.	Xátiva
Clement Paredes, A.	Valencia
Climent Alberola, S.	Xátiva
Climent Alberola, S.	Ontinyent
Colomer Pellicer, J.	Vila-Real
Correcher Medina, P.	Xátiva
Ferrer González, P.	Requena
Ferrer Ripollés, V.	Ontinyent
Ferriol Camacho, M.	Denia
García Vicent, C.	Valencia
Gea, J.M.	Alicante
González de Dios, J.	Alicante
Hernández Marco, R.	Valencia
Ibáñez Micó, S.	Valencia
Jovaní Casano, C.	Vila-Real
Lurbe Ferrer, E.	Valencia
Mano Henández, de la A.	Valencia
Marco, B.	Valencia
Martínez Carrascal, A.	Requena
Micó Micó, A.	Ontinyent
Morales Carpi, C.	Valencia
Moya Benavent, M.	Alicante
Navarro Bagán, E.	Valencia
Neipp, C.	Elche
Ortega López, P.	Vila-Real
Pantoja Martínez, J.	Vila-Real
Paricio Talayero, J.M.	Denia
Pellicer, A.	Valencia

Pi Castán, G.	Alzira
Pont Colomer, M.	Valencia
Presencia Rubio, G.	Xátiva
Quiles Durá, J.L.	Elche
Reig Purón, M.	Xátiva
Rodríguez García, M.J.	Requena
Rometsch, S.	Requena
Roselló, E.	Valencia
Sánchez Palomares, M.	Denia
Sanchis Calvo, A.	Valencia
Santapáu Votá, J.	Ontinyent
Santos Serrano, L.	Denia
Terol Piqueras, J.	Ontinyent
Vicente Rodríguez, N.	Xátiva
Vizcaíno Díaz, C.	Elche

BOLETÍN DEL ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 5, 2006. ISSN: 0210-3893

IX.
CENTROS HOSPITALARIOS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2006)

CENTROS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976-2006)

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 (2005)

ANDALUCÍA

36. Servicio de Pediatría del Hospital General Básico. ANTEQUERA (Málaga). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.

44. Servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil del Complejo Hospitalario. JAEN. Jefe de Servicio: Dr. J. De La Cruz Moreno.

62. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital S.A.S. LA LINEA DE LA CONCEPCION (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.L. Gomar Morillo. Jefe de Sección de Anatomía Patológica: Dra. S. Vázquez Navarrete.

68. Servicio de Pediatría del Hospital "Infanta Margarita". CABRA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Barcia Ruiz.

79. Servicio de Pediatría del Hospital General Básico. MOTRIL (Granada). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Leal.

94. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. PUERTO REAL (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. M. Casanova Bellido.

109. Servicio de Pediatría del Hospital "San Juan de La Cruz". UBEDA (Jaén). Jefe de Servicio: Dra. A. Lara Palma.

137. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital La Inmaculada. HUERCAL-OVERA (Almería). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Sánchez García. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. L. Aceituno Velasco.

140. Servicio de Línea Materno Infantil-Pediatría del Hospital de Montilla. MONTILLA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J. Garriguet López.

ARAGÓN

74. Servicio de Pediatría del Hospital General "San Jorge". HUESCA. Jefe de Servicio: Dr. A. Lacasa Arregui.

90. Servicio de Pediatría del Hospital "Obispo Polanco". TERUEL. Jefe de Servicio: Dr. M. Labay Matías.

91. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. BARBASTRO (Huesca).

PRINCIPADO DE ASTURIAS

53. Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "San Agustín". AVILES (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M.E. Suárez Menéndez. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Monreal Pérez. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. J. Velasco Alonso.

55. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Quiles Masip. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dra. M.P. Junco Petrement.

86. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Carmen y Severo Ochoa". CANGAS DEL NARCEA (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. P. Fernández González. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Argüelles Fernández. Jefe de Sección de Anatomía Patológica: Dr. I.J. Claros González.

ISLAS BALEARES

16. Servicio de Pediatría del Hospital "Verge del Toro". MAHON (Baleares). Jefe de Servicio: Dr. F. Gómez Sabrido.

130. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología de la Fundación Hospital Manacor. MANACOR (Mallorca). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. T. Marco Lliteras. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. A. Calvo Pérez.

CANARIAS

27. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Ntra. Sra. de La Candelaria". SANTA CRUZ DE TENERIFE (Canarias). Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. R. Trujillo Armas.

CANTABRIA

28. Servicio de Neonatología del Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla". SANTANDER (Cantabria). Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. J.L. Arce García.

126. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. LAREDO (Cantabria). Jefe de Servicio: Dr. I. Mongil Ruiz.

CASTILLA-LA MANCHA

2. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital "Virgen de La Luz". CUENCA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Sarrión Cano. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. D. García Fernández.

3. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. GUADALAJARA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Jiménez Bustos.

13. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de La Salud". TOLEDO. Jefe de Servicio: Dra. A. Ureta Huertos.

18. Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Bárbara". PUERTOLLANO (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. E. Cruz Avilés.

20. Servicio de Pediatría del Hospital "José Gutiérrez Ortega". VALDEPEÑAS (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. H. Huertas Camacho.

85. Servicio de Pediatría-Neonatología y Servicio de Obstetricia del Complejo Hospitalario Universitario. ALBACETE. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Tebar Gil. Jefe de Servicio de Obstetricia: 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.

CASTILLA Y LEÓN

9. Servicio de Pediatría del Hospital General. SEGOVIA. Jefe de Servicio: Dr. M. Herrera Martín.

14. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital General "Virgen de La Concha". ZAMORA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. T. Casanueva Pascual. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J.L. Castaño Almendral.

38. Servicio de Pediatría del Hospital "General Yagüe". BURGOS. Jefe de Servicio: Dr. C. García-Faria del Corral.

51. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Río Hortega". VALLADOLID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.M. Muro Tudelilla.

73. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid). Jefe de Servicio: Dr. A. Villar Villanueva.

84. Servicio de Neonatología del Hospital Clínico Universitario. VALLADOLID. Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Calvo.

CATALUÑA

4. Servicio de Pediatría del Hospital "Dr. Trueta". GIRONA. Jefe de Servicio: 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: Dr. L. Mayol Canals.

77. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Mutua de Terrassa". TERRASSA (Barcelona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. L. Tobeña Boada. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Pesarrodona Isern.

81. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstericia del Hospital "Sant Jaume". OLOT (Girona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Teixidor Feliu. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J. Fulquet Munné.

102. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital "Val D'Aran". VIELHA (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Caubet Busquet.

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

23. Servicio de Pediatría del Hospital General "San Pedro de Alcántara". CACERES. Jefe de Servicio: Dr. V. Carretero Díaz.

87. Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil-Hospital Regional Universitario "Infanta Cristina". BADAJOZ. Jefe de Departamento: Dr. J.J. Cardesa García.

98. Servicio de Pediatría del Hospital "Campo Arañuelo". NAVALMORAL DE LA MATA (Cáceres). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Martín.

100. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Ciudad de Coria". CORIA (Cáceres). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Contreras Suay. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J.L. Calderón.

104. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. LLERENA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.P. Martínez Garrido.

GALICIA

29. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario. VIGO (Pontevedra). Jefe de Servicio: Dr. J. Antelo Cortizas.

119. Servicio de Pediatría del Hospital "Da Costa". BURELA (Lugo). Jefe de Servicio: Dr. M. Silveira Cancela.

LA RIOJA

129. Servicio de Pediatría de la Fundación Hospital de Calahorra. CALAHORRA (La Rioja). Jefe de Unidad Obstetro-Gine-Pediátrica: 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.

112. Servicio de Pediatría del Hospital Central de la Defensa. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. F. Saucedo López.

113. Servicio de Pediatría del Hospital El Escorial. EL ESCORIAL (Madrid). Jefe de Sección: Dra. M.P. Robles Cascallar.

115. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Severo Ochoa". LEGANES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Arregui Sierra.

REGIÓN DE MURCIA

30. Servicio de Pediatría y Servicio de Oftalmología del Hospital "Rafael Méndez". LORCA (Murcia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.A. López Soler.

59. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Castillo". YECLA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. García de León González.

89. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Materno Infantil "Virgen de La Arrixaca". MURCIA.

95. Servicio de Pediatría del Hospital "Los Arcos". SANTIAGO DE LA RIBERA (Murcia). Jefe de Servicio: Dra. P. Díez Lorenzo.

105. Servicio de Pediatría del Hospital "San Carlos". MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Martín Caballero.

107. Servicio de Pediatría de la Clínica "Virgen de La Vega". MURCIA. Jefe de Servicio: Dra. M.J. Rubio Pérez.

COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA

15. Servicio de Pediatría-Neonatología y Servicio de Ginecología del Hospital "Virgen del Camino". PAMPLONA (Navarra). Jefe de Sección de Pediatría-Neonatología: Dr. J. Egüés Jimeno. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Ezcurdia Gurpegui.

PAíS VASCO

7. Servicio de Neonatología del Hospital Donostia. SAN SEBASTIAN (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dr. Y. Albisu Andrade.

58. Servicio de Pediatría del Hospital Civil de Basurto. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. A. Delgado Rubio.

66. Servicio de Pediatría del Hospital de Zumárraga. ZUMARRAGA (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dra. L. Arranz Arana.

COMUNIDAD VALENCIANA

33. Servicio de Pediatría del Hospital "Marina Alta". DENIA (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Paricio Talayero.

46. Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario. ELCHE (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Quiles Durá.

50. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Doctor Peset". VALENCIA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Hernández Marco. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Pellicer.

111. Servicio de Pediatría del Hospital General. REQUENA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. A. Martínez Carrascal.

116. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario "San Juan". ALICANTE. Jefe de Servicio: Dr. M. Moya Benavent.

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.

124. Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. E. Lurbe Ferrer.

131. Servicio de Pediatría del Hospital de La Plana. VILA-REAL (Castellón). Jefe de Servicio: Dr. J. Bonet Arzo.

135. Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital General. 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).

CENTROS CON DATOS NO DISPONIBLES EN EL PERIODO EN ESTUDIO (2005) Y DISPONIBLES EN EL PERIODO ANTERIOR (1980-2004)

ANDALUCÍA

1. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil "Carlos Haya". MALAGA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Martínez Valverde. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Abehsera.

6. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Juan Ramón Jiménez". HUELVA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. de Estefanía Vázquez. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.M. Garzón Sánchez.

45. Servicio de Pediatría del Centro Materno Infantil de la Ciudad Sanitaria "Virgen de Las Nieves". GRANADA. Jefe de Servicio: Dr. J. Moreno Martín.

61. Servicio de Pediatría del Hospital "Punta de Europa". ALGECIRAS (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. J. Guerrero Vázquez.

70. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal "Valle de los Pedroches". POZOBLANCO (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.

76. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Naval "San Carlos". SAN FERNANDO (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. P. Gutiérrez Barrio.

128. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Poniente. EL EJIDO. (Almería). Jefe de Area Materno-Infantil: Dr. J. Alvarez Aldean.

ARAGÓN

121. Servicio de Pediatría del Consorcio Hospitalario de Jaca. JACA (Huesca).

PRINCIPADO DE ASTURIAS

17. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Jarrio. COAÑA (Asturias). Jefe de Sección de Pediatría: Dr. C. Loza Cortina. Jefe de Sección de Ginecología y Obstetricia: Dr. R. Maroto Páez.

52. Servicio de Pediatría del Hospital General de Asturias. OVIEDO (Asturias). Jefe de Servicio: Dr. M. Roza Suárez.

CANARIAS

31. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de Los Volcanes". LANZAROTE (Canarias). Jefe de Servicio: Dr. J. Henríquez Esquiroz.

60. Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil. LAS PALMAS (Canarias). Jefe de Servicio: Dr. J. Calvo Rosales.

69. Servicio de Pediatría del Hospital Insular "Nuestra Señora de Los Reyes". HIERRO (Canarias).

CASTILLA-LA MANCHA

19. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de Altagracia". MANZANARES (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. J.M. López Gómez.

21. Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Ntra. Sra. de Alarcos". CIUDAD REAL. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. I. Condado Rojas.

CASTILLA Y LEÓN

40. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria "Virgen Blanca". 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.

CATALUÑA

37. Servicio de Neonatología de la "Casa de la Maternidad" de la Diputación de Barcelona. BARCELONA. Jefe de Servicio: Dr. X. Carbonell Estrany.

63. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Servicio de Genética del Institut Dexeus. BARCELONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Baraibar Castelló. Jefe de Servicio de Obstetricia: Dr. J.M. Carrera Maciá.

82. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital Universitari "Sant Joan". REUS (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Escribano. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. P. Caballé Busquets.

83. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Fundació Sant Hospital". LA SEO D'URGELL (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M. Carrera i Agustí. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Durán i Argemi.

110. Servicio de Pediatría del Hospital de Palamós. PALAMOS (Girona). Jefe de Servicio: Dr. J. Agulló Martí.

EXTREMADURA

99. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Virgen del Puerto". PLASENCIA (Cáceres). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.L. Fernández Epifanio.

GALICIA

24. Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario "Cristal Piñor". ORENSE. Jefe de Departamento: Dr. F. Martinón Sánchez.

25. Servicio de Pediatría del Hospital "Arquitecto Marcide". EL FERROL (La Coruña). Jefe de Servicio: Dr. R. Fernández Prieto.

78. Servicio de Neonatología del Hospital "Teresa Herrera". LA CORUÑA. Jefe de Servicio: Dr. G. Rodríguez Valcárcel.

92. Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Montecelo". PONTEVEDRA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Fontoira Suris. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Calvo Celada. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. M. Carballal Lugois.

127. Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Pontevedra. PONTEVEDRA.

134. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal Do Salnes. VILAGARCIA DE AROUSA (Pontevedra).

LA RIOJA

39. Servicio de Pediatría del Hospital "San Millán". LOGROÑO. Jefe de Servicio: Dr. L. Alonso Tomás.

COMUNIDAD DE MADRID

22. Servicio de Pediatría, Servicio de Genética y Servicio de Ginecología y Obstetricia de la Clínica "Nuestra Señora de La Concepción". MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M. Ruiz Moreno. Jefe de Servicio de Genética: Dra. C. Ayuso. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J. Díaz Recasens.

32. Servicio de Pediatría del Hospital "Doce de Octubre". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. Beláustegui.

34. Servicio de Pediatría del Hospital Militar Central "Gómez Ulla". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Serrano Galnares.

56. Servicio de Neonatología del Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. V. Pérez Sheriff.

93. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario. GETAFE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. E. Sáez Pérez.

96. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario "Príncipe de Asturias". ALCALA DE HENARES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. E. García de Frías.

114. Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital La Zarzuela. MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M.A. Alonso Gómez.

117. Servicio de Pediatría del Hospital "Madrid". MADRID. Jefe de Servicio: Dra. S. González Moreno.

133. Servicio de Pediatría del Hospital Madrid Monteprincipe. BOADILLA DEL MONTE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. L. Sánchez de León.

138. Servicio de Neonatología, Servicio de Ginecología, Servicio de Radiología y Servicio de Laboratorio de USP Clínica San José. MADRID. Jefe de Servicio de Neonatología: Dr. A. García-Sicilia López.

REGIÓN DE MURCIA

35. Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Mª del Rosell". CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. Calvo Celada.

103. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal del Noroeste. CARAVACA DE LA CRUZ (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. A. Garrido Sánchez.

106. Servicio de Pediatría del Hospital "Naval del Mediterráneo". CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J. González Pérez.

108. Servicio de Pediatría del Hospital Cruz Roja. CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fandiño Eguía.

PAÍS VASCO

41. Servicio de Pediatría del Hospital "Ortiz de Zárate". VITORIA (Alava). Jefe de Servicio: Dr. A. Borderas Gaztambide.

48. Servicio de Pediatría de la Clínica Materna "Ntra. Sra. de La Esperanza". VITORIA (Alava). Jefe de Servicio: Dr. R. Resines Llorente.

54. Servicio de Pediatría del Instituto de Maternología y Puericultura. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. S. Sanz Sánchez.

57. Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil "Enrique Sotomayor". CRUCES-BARACALDO (Vizcaya). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Rodríguez Soriano. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. J. Rodríguez Escudero.

65. Servicio de Neonatología de la Clínica "Virgen Blanca". BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. R. Laplana Calvo.

COMUNIDAD VALENCIANA

71. Servicio de Neonatología del Hospital Infantil "La Fe". VALENCIA. Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. C. Canosa.

80. Servicio de Pediatría del Hospital "Francisco de Borja". GANDIA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Rico Gil.

118. Servicio de Pediatría de la Clínica "Virgen del Consuelo". VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. M. Vento Torres.

123. Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. J. Brines Solanes.

125. Departamento de Pediatría del Hospital Casa de Salud. VALENCIA. Jefe de Departamento: Dr. C.A. Canosa.

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 SÓLO A RECIÉN NACIDOS VIVOS)

ANDALUCÍA

10. Servicio de Pediatría de la Residencia Maternal de la Ciudad Sanitaria de la S.S. "Virgen del Rocío". SEVILLA. Jefe de Servicio: Dr. M. Recasens.

CASTILLA-LA MANCHA

11. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Ntra. Sra. del Prado". TALAVERA DE LA REINA (Toledo). Jefe de Servicio: Dr. J. Ruiz Gómez.

GALICIA

26. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Hermanos Pedrosa Posada". LUGO. Jefe de Servicio: Dr. A. Morales Redondo.

CENTROS QUE COLABORARON EN EL PERIODO 1980-2005, Y CUYOS DATOS NO SE INCLUYEN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE SÓLO COLABORARON DURANTE EL PERIODO DE PRUEBA

ANDALUCÍA

43. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Virgen del Mar". ALMERIA. Jefe de Servicio: Dr. López Muñoz.

72. Servicio de Pediatría del Hospital General "Santa María del Puerto". PUERTO DE SANTA MARIA (Cádiz). Jefe de Servicio: Dra. A. González del Amo.

PRINCIPADO DE ASTURIAS

88. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Enrique Cangas". MURIAS-MIERES (Asturias).

EXTREMADURA

49. Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Polígono Nueva Ciudad". MERIDA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Arroyo Fernández.

COMUNIDAD DE MADRID

67. Servicio de Neonatología del Hospital "La Paz". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Quero Jiménez.

CENTROS CUYOS DATOS NO FIGURAN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE NO ENVIARON DATOS DE RECIÉN NACIDOS MUERTOS

ANDALUCÍA

42. Servicio de Pediatría del Hospital "Fernando Zamacola". CADIZ. Jefe de Servicio: Dr. J. Toscano Montes de Oca.

47. Servicio de Pediatría del Hospital General "Primo de Rivera". JEREZ DE LA FRONTERA (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. J. Ortiz Tardío.

CENTROS EN PERIODO DE PRUEBA PARA SU INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2006

ANDALUCÍA

142. Servicio de Pediatría de Hospiten-Estepona. ESTEPONA (Málaga). Jefe de Servicio: Dra. G. Colli Lista.

EXTREMADURA

99. Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Puerto". PLASENCIA. Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Epifanio.

CENTROS DE PRÓXIMA INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2006

CASTILLA Y LEÓN

64. Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Río Carrión". PALENCIA.

--. Servicio de Pediatría del Hospital Campo Grande. VALLADOLID.

CATALUÑA

--. Servicio de Pediatría del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. BADALONA (Barcelona). Jefe de Sección Unidad Neonatal: Dr. W. Coroleu Lletget.

REGIÓN DE MURCIA

103. Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal del Noroeste. CARAVACA DE LA CRUZ (Murcia).