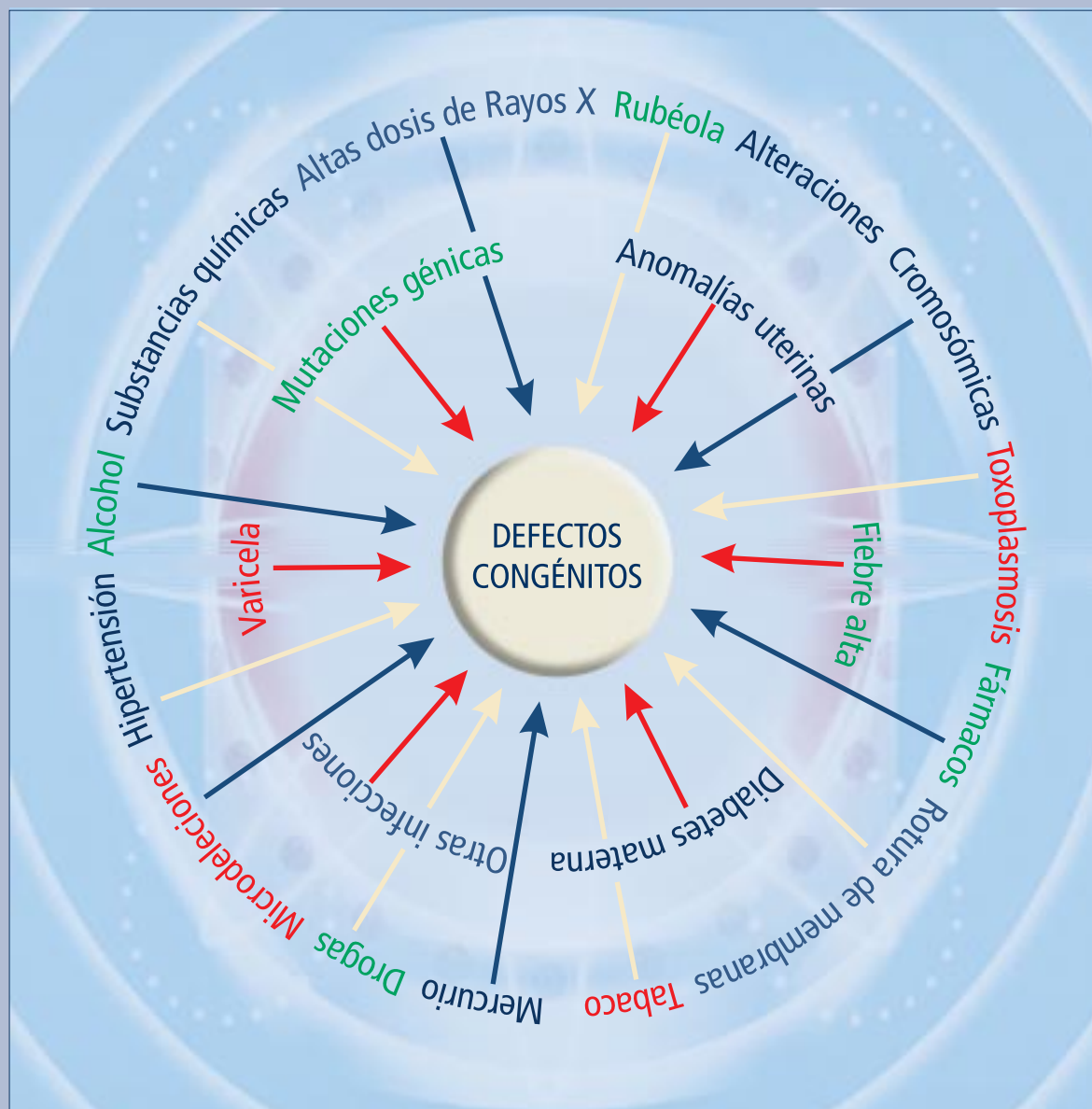


BOLETÍN DEL ECEMC:

Revista de Dismorfología y Epidemiología



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

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

Fecha de impresión: Octubre de 2002

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.

CONSEJO EDITORIAL

EDITORIA

MARÍA LUISA MARTÍNEZ-FRÍAS

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

COMITÉ EDITORIAL

MICHAEL COHEN JR. (Dismorfología) Escuela de Odontología, Facultad de Medicina de Halifax. Canadá	FERNANDO GARCÍA ALONSO. (Farmacología) Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid
---	--

ALFONSO DELGADO. (Pediatria) Catedrático de Pediatría del País Vasco. Servicio de Pediatría, Hospital Civil de Basurto. Bilbao	ROBERT J. GORLIN. (Dismorfología) Escuela de Odontología, Universidad de Minnesota. Minneapolis, EE.UU.
--	---

JORGE DÍAZ-FAES. (Ortopedia infantil) Servicio de Cirugía Ortopédica Pediátrica, Hospital La Paz. Madrid	SAGRARIO MATEU. (Ginecología) Servicio de Salud Materno-Infantil. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid
--	---

JAIME L. FRÍAS. (Pediatria-Dismorfología) Centro de Defectos Congénitos de la Universidad de South Florida. Profesor de Pediatría, Universidad de South Florida, Tampa. EE.UU.	LUIS PRIETO. (Bioestadística) Profesor del Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid
--	--

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

EQUIPO DE REDACCIÓN

<i>Sección de Epidemiología</i> EVA BERMEJO SÁNCHEZ M ^a LOURDES CUEVAS CATALINA	<i>Sección de Genética Clínica y Citogenética</i> LAURA RODRÍGUEZ MARTÍNEZ FERMINA LÓPEZ GRONDONA ELENA MANSILLA APARICIO
<i>Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información telefónica</i> ELVIRA RODRÍGUEZ PINILLA CONSUELO MEJÍAS PAVÓN GRISELDA DEL V. DEQUINO PALOMA FERNÁNDEZ MARTÍN BEATRIZ RATO BARRIO	<i>Informática</i> MARIANO LLORENTE CERRO EMILIO SÁNCHEZ CERRATO

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

ORGANISMOS Y ENTIDADES QUE DURANTE EL AÑO 2001 HAN CONTRIBUIDO AL MANTENIMIENTO DEL ECEMC Y SUS ACTIVIDADES, INCLUYENDO LOS DOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA

Todos los trabajos incluidos en este Boletín se han realizado con las ayudas recibidas de las siguiente Instituciones:

- Universidad Complutense de Madrid
- 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:
 - Extremadura
 - Madrid
 - Murcia
- Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales "Por Solidaridad Otros fines de Interés Social"
- Fundación 1000, para la Investigación sobre Defectos Congénitos
- Fundación Inocente-Inocente

ÍNDICE

EL Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) y el ECEMC	VII
---	-----

Antonio Campos

Introducción a la nueva estructura del Boletín.....	IX
---	----

María Luisa Martínez-Frías

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

- Defecto de la Zona de Desarrollo primaria del esqueleto axial (Síndrome de Jarcho-Levin, "Fenotipo Jarcho-Levin")2
M.L. Martínez-Frías, E. Bermejo, E. Rodríguez-Pinilla
- Resultados del laboratorio de citogenética del ECEMC del año 2001. Nuevas técnicas de FISH y su implicación clínica9
L. Rodríguez, F. López, E. Mansilla, M.L. Martínez-Frías
- Aspectos Clínico-Epidemiológicos.....14
M.L. Martínez-Frías, E. Bermejo, L. Rodríguez, L. Cuevas, F. López, E. Rodríguez-Pinilla
- Síndromes muy poco frecuentes.....27
M.L. Martínez-Frías, E. Bermejo, L. Rodríguez, E. Rodríguez-Pinilla, M. Blanco, A. Foguet, C. Goñi, A. Sanchis, A. Ayala, L. Cuevas, F. López
 - Síndrome de Leprechaunismo
 - Síndrome de Branquio-oculo-facial
 - Síndrome de Triada de Currarino
 - Síndrome de Paquioniquia congénita
 - Síndrome de Senter
 - Síndrome de Proteus

II. Epidemiología y Teratología: Resultados de estudios sobre los datos del ECEMC	33
---	----

- Conceptos básicos sobre metodología bioestadística: Aclaración sobre los términos proporciones, frecuencias relativas, porcentajes y riesgos relativos34
L. Prieto, D. Prieto
- Porcentaje de la recurrencia de los defectos del tubo neural (DTN) y sus frecuencias en España: Evolución temporal de las mismas y su posibles causas36
M. L. Martínez-Frías, E. Bermejo, E. Rodríguez-Pinilla, A. Sanchis
- Defectos congénitos oculares: Algunos aspectos clínicos y epidemiológicos43
E. Bermejo, M.L. Martínez-Frías
- Utilización de Corticosteroides por vía tópica durante la gestación.....49
E. Rodríguez-Pinilla, C. Mejías Pavón, G.V. Dequino, P. Fernández Martín, M.L. Martínez-Frías.

III. Resultados de Vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos sobre los datos del ECEMC.....	55
• Vigilancia Epidemiológica de Anomalías Congénitas en España durante el período 1980–2001	56
E. Rodríguez–Pinilla, E. Bermejo, L. Cuevas, C. Mejías, M.L. Martínez–Frías	
IV. Resultados de otras actividades del ECEMC	97
• Resultados de las Llamadas Recibidas por el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) y por el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE) durante el año 2001	98
C. Mejías Pavón, E. Rodríguez–Pinilla, P. Fernández Martín, G. V. Dequino, B. Rato Barrio, M.L. Martínez–Frías	
V. Otros aspectos	105
• Noticias del ECEMC	106
– Convenios con las Comunidades Autónomas	
– Proyectos del CIAC	
• Noticias candentes.....	106
– Clasificaciones teratológicas de los medicamentos	
– Fundación 1.000 para la Investigación sobre Defectos Congénitos	
VI. Publicaciones del ECEMC	109
VII. Equipo de Colaboradores del Grupo Periférico en el año 2002.....	117
VIII. Centros hospitalarios participantes en el ECEMC de cada Comunidad Autónoma.....	123

EDITORIAL

EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN SOBRE ANOMALÍAS CONGÉNITAS (CIAC) Y EL ECEMC

En el Boletín del ECEMC, en el que se conmemoraban los veinticinco años del mismo [Serie IV, nº 6, 2001], tuve ocasión de escribir un artículo sobre la colaboración existente entre el Instituto de Salud Carlos III y las distintas tareas que desarrolla el ECEMC. Escribí entonces que la investigación que había llevado a cabo el ECEMC, durante todos esos años, había contribuido de modo muy significativo tanto al conocimiento de las anomalías congénitas en general como al de su distribución en España en particular y que el valor científico tanto del Registro de casos como de la investigación realizada era, por tanto, extraordinario. Afirmaba, asimismo, en el artículo antes citado, que incluso más importante, si cabe, que todo lo anterior era la disposición de los dirigentes e integrantes del ECEMC de poner, además, todo ese caudal de conocimiento y de experiencia a disposición del Sistema Nacional de Salud. Anunciaba, por último, en mi escrito, la voluntad del Instituto de Salud Carlos III de llegar a un acuerdo con la Universidad Complutense, en la que ha estado ubicado el ECEMC durante estos últimos años, para constituir y desarrollar una Unidad mixta, un Centro conjunto, que desde el seno del propio Instituto, como organismo sanitario, pudiese ofrecer al Sistema de Salud todo ese conocimiento y toda esa experiencia en anomalías congénitas a los que con anterioridad he hecho referencia.

Con enorme satisfacción puedo escribir ahora este editorial para proclamar que dicha intención es ya una realidad y que el ECEMC se en-

cuentra en este momento ubicado en unas modernas instalaciones del Instituto de Salud Carlos III constituyendo el soporte y el eje del nuevo Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas, el CIAC, que junto al resto de los centros del Instituto proyecta y desarrolla su actividad, en la investigación, en la docencia y en la asistencia al servicio de todo el Sistema Nacional de Salud.

Es evidente que en este logro han contribuido muchas personas e instituciones a las que quiero agradecer toda su cooperación y apoyo. Quiero destacar especialmente, con este motivo, la generosidad de la Universidad Complutense, de la Asociación ASEREMAC –Asociación española para el registro y el estudio de las malformaciones congénitas– y de la Fundación 1000, pero sobre todo quiero constatar y agradecer, una vez mas públicamente, la labor de Maria Luisa Martínez-Frías, fundadora y directora del ECEMC y del CIAC. Su trabajo y su voluntad han sido decisivos para allanar las dificultades y para iniciar el que habrá de ser, a partir de ahora, un nuevo impulso en la investigación y en la prestación de servicios en el área de las anomalías congénitas. Son muchos, sin duda, los retos que el CIAC tiene por delante en su inserción y proyección en el Sistema de Salud, pero si, como estoy convencido, el trabajo de la Dra. Martínez-Frías y de sus colaboradores continúa con el mismo entusiasmo, empuje y lucidez, el CIAC, muy pronto, va a ser, no sólo el más importante centro español de referencia en el área de las anomalías congénitas, sino, además, uno de los más importantes centros de excelencia en la investigación de esta patología en el ámbito de la Unión Europea; uno de los objetivos que busca impulsar y potenciar, precisamente, el VI programa marco, de inminente puesta en marcha.

La Dirección del Instituto de Salud Carlos III conlleva, si duda, una importante responsabilidad en las distintas decisiones que se toman para apoyar científica y técnicamente al Sistema Nacional de Salud. De pocas estoy tan orgulloso como de la de haber contribuido a vincular el ECEMC al Instituto y de la de haber apostado por un CIAC al servicio de la ciencia y la sanidad española.

Antonio Campos
Director del Instituto de Salud Carlos III.
Ministerio de Sanidad y Consumo.
Madrid.

Madrid, agosto de 2002.

INTRODUCCIÓN A LA NUEVA ESTRUCTURA DEL BOLETÍN

Aunque hacía tiempo que lo veníamos pensando, han sido varios los acontecimientos que han motivado la decisión de cambiar la estructura del Boletín. El primero es que, este año 2002, el ECEMC ha iniciado una nueva andadura al haberse trasladado el Grupo Coordinador al Instituto de Salud Carlos III, donde constituye el Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), que esperamos se consolide pronto. El segundo, el incremento en la demanda del Boletín, lo que nos ha obligado a ir aumentando la tirada del mismo en los últimos años. De hecho, es una revista que la solicitan profesionales médicos de diferentes especialidades como ginecólogos, pediatras, perinatólogos y genetistas entre otros, incluso nos la piden desde el extranjero. El tercero, se basa en las frecuencias de las malformaciones y nuestros resultados sobre el impacto del diagnóstico prenatal.

Uno de los problemas que tiene el estudio de las malformaciones congénitas, es que individualmente son muy poco frecuentes; frecuencia que es aún menor para cierto tipo de síndromes polimalformativos. Si a esto le sumamos que cada vez nacen menos niños malformados debido a las interrupciones de muchas de las gestaciones tras el diagnóstico prenatal de malformaciones fetales, las frecuencias al nacimiento van siendo menores aún. Esta disminución de las frecuencias entre los recién nacidos hace que, en muchas situaciones, la mayoría de los pediatras y genetistas clínicos no estén preparados para poder hacer un diagnóstico rápido, establecer unas pautas de actuación médica, conocer el pronóstico y dar una buena información a la familia. De hecho, en las Asociaciones de afectados, muchos de los padres de niños con síndromes polimalformativos, suelen quejarse de que no les dan un diagnóstico o se ha tardado mucho en hacerlo, incluso no entien-

den cómo, el médico, no sabe qué decirles ni atender y curar a su hijo afectado.

Es difícil hacer entender a la población (incluso a ciertos profesionales), que para poder reconocer y saber qué ha producido un determinado síndrome, es necesario haber podido estudiar muchos casos similares; y aunque esto proporciona la experiencia clínica necesaria para identificar los nuevos casos, ni siquiera garantiza que se llegue a conocer la causa. Pero la situación es mucho más difícil cuando nos referimos a síndromes de frecuencia extremadamente baja y, generalmente, con un alto riesgo de muerte precoz.

La investigación biomédica, sobre todo en el área de las malformaciones congénitas, se basa siempre en la observación, ya que, lógicamente, no podemos efectuar experimentos en el ser humano. Por tanto, sólo estudiando en forma sistemática y mediante enfoques multidisciplinarios las características de muchos casos con la misma patología, es como podemos llegar a comprender sus bases biológicas y, en algunos casos, sus causas. Una de las muchas ventajas que tiene disponer de una base de datos grande, como la del ECEMC, que incluye una gran cantidad de información para cada caso, es que se tiene la posibilidad de conocer los síndromes menos frecuentes; y, aunque con pocos casos no podemos saber mucho sobre sus causas, con el tiempo se podrá abordar esa investigación clínico-epidemiológica.

Hace unos días, el Dr. Valentín Fuster, en su paso por la Universidad Menéndez Pelayo de Santander, y por Madrid, hacía unas declaraciones sobre la necesidad de potenciar la investigación biomédica. En ellas insistía en que en la investigación actual es necesaria una “excelente armonía” entre los clínicos y los científicos básicos, con unas buenas redes de comunicación entre ellos. Al leer esas declaraciones me sentí orgullosa de que el grupo del ECEMC haya sido pionero de ese enfoque en nuestro país, mostrando la gran perspectiva y la correcta planificación de su ya larga y productiva actividad. Porque hace ya 26 años que se desarrolló el ECEMC con un tipo de diseño que, hoy día, es el que se viene proponiendo no sólo por los investigadores de fuera de España, sino por aquellos que tratan de potenciar y promover la investigación biomédica en nuestro país. Todos ellos insisten en la necesidad de “*comunicación ágil y constante entre los científicos básicos y los clínicos, y del enfoque multidisciplinario que debe tener la investigación biomédica*”. Incluso recientemente se han convocado ayudas para el desarrollo de *redes temáticas en investigación*. Sin embargo, en el año 1976 iniciamos el ECEMC, organizándolo como un grupo multidisciplinario constituido por clínicos de diferentes centros hospitalarios de todo el país y de distintas especialidades, e investigadores básicos de Biología y Medici-

na, con un objetivo: Investigar las causas de las malformaciones congénitas para prevenirlas. El funcionamiento del grupo se basó en una constante, rápida y ágil comunicación entre los clínicos de los diferentes hospitales, y el grupo de investigación básica de Madrid, en un permanente intercambio de opiniones, dudas y discusiones, a pesar de no contar con las facilidades que hoy existen con la comunicación electrónica. Y, precisamente en el esfuerzo realizado para obtener esa dinámica comunicación e intercambio constante de conocimientos, se ha basado el éxito científico de este proyecto, y que, desde el principio, todos los integrantes del grupo, fueran clínicos o no, se hayan sentido, y se sientan, parte de este equipo de investigación.

Por todo lo expuesto, hemos considerado oportuno cambiar la estructura del Boletín, para ofrecer resultados de cada una de las secciones y actividades que desarrolla el ECEMC en su enfoque multidisciplinario del estudio de las malformaciones congénitas. Creemos que puede ser muy útil ofrecer resultados de nuestra investigación, para que los pediatras (sobre todo los que no colaboran con el ECEMC), y otros especialistas médicos, conozcan el aspecto clínico de los síndromes muy poco frecuentes, así como de ciertas características clínico-epidemiológicas y de teratología clínica de las malformaciones congénitas. De esta forma, cuando se les presente un caso podrán conocer más fácilmente su diagnóstico, lo que redundará en la posibilidad de establecer una correcta información a la familia. Más aún, a través del grupo del ECEMC, se puede contactar con investigadores de otros países, para tratar de establecer no sólo el posible diagnóstico, sino las mejores medidas para su control médico y su evolución.

Con la nueva estructura pretendemos ofrecer todos esos resultados mediante una serie de secciones fijas. En esas secciones se ofrecerán al colectivo médico, los diferentes aspectos que es posible abordar gracias a las ventajas que supone disponer de una gran base de datos, que cuenta con una muy buena definición y documentación clínica y un diseño epidemiológico de tipo caso-control.

La primera Sección del Boletín se dedicará a los aspectos clínico genéticos, mostrando resultados de estudios dismorfológicos, citogenéticos y clínico-epidemiológicos. En ella se ofrecerán ejemplos sobre los datos del ECEMC, de los distintos enfoques del estudio basados en los conceptos dismorfológicos actuales y su importancia para el diagnóstico de niños polimalformados; de los resultados citogenéticos con técnicas de muy alta resolución; de los aspectos del análisis clínico-epidemiológico, y de síndromes de extraordinaria baja frecuencia que hemos identificado. Este apartado sobre síndromes constará de unas fotos de cada uno de los síndromes seleccionados, seguidas de la descripción de las carac-

terísticas más importantes de cada uno. Los síndromes irán variando en los sucesivos Boletines, de forma que se podrán ir archivando y acumulando.

La siguiente Sección, será sobre aspectos epidemiológicos de ciertos tipos de defectos congénitos y sobre teratógenos. Le seguirá la de Vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos, y las Secciones siguientes, que serán las mismas que se venían incluyendo hasta ahora en el Boletín.

Esperamos que esta nueva estructura sea de utilidad para todos los profesionales sanitarios relacionados, en una u otra forma, con los defectos congénitos y, muy especialmente, para las familias de los niños que presenten, no sólo alguno de los síndromes poco frecuentes, sino malformaciones congénitas de cualquier tipo. Para su atención y para poder llegar a prevenir esos problemas, es para lo que todo el grupo del ECEMC estamos trabajando.

María Luisa Martínez-Frías
Directora del ECEMC y del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC),
Instituto de Salud Carlos III. Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Madrid, agosto 2002

I. DISMORFOLOGÍA, CITOGÉNÉTICA Y CLÍNICA: RESULTADOS SOBRE LOS DATOS DEL ECEMC

DEFECTO DE LA ZONA DE DESARROLLO PRIMARIA DEL ESQUELETO AXIAL (SÍNDROME DE JARCHO-LEVIN, "FENOTIPO JARCHO-LEVIN")

M.L. Martínez-Frías^{1,2}, E. Bermejo¹, E. Rodríguez-Pinilla¹

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

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

Summary

Title: Primary developmental field defect of the axial skeleton (Jarcho-Levin syndrome, "Jarcho-Levin phenotype")

We have used data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), to epidemiologically analyze anomalies of the axial skeleton, from the clinical, etiological and pathogenetic points of view. Since 1980, a total of 1,847,301 newborn infants were surveyed. Among them, 31,604 were malformed. In 283 infants, anomalies of the spine and/or ribs were observed. The ECEMC's coding system includes several levels to code defects and patterns of anomalies. This made the present analysis possible. In the first level, each specific defect is coded. The second level has three sublevels to define the global pattern of defects of each infant, as well as the different types of patterns that can be distinguished in infants with multiple defects, whether with or without having a diagnosis of some particular syndrome. This coding system allows to study specific defects or pattern of defects, according with the most modern dysmorphologic concepts. After applying this system to axial skeleton anomalies, we observed that among infants with isolated defects, only 0.14% had the axial skeleton affected. This percentage is higher among infants with MCA patterns (3.59%) and syndromes (1.91%). It is clear the great clinical and causal heterogeneity of these costal-vertebral anomalies. This supports our previous conclusion [Am J Med Genet 1994; 49: 36-44], on that axial skeleton anomalies are one of the results of the dysmorphogenetic reaction of the primary field, which is the whole embryo during blastogenesis. Therefore, the terms spondylo-thoracic dysplasia, spondylocostal dysplasia, costovertebral dysplasia, crab-like thorax, among others, are not diagnoses but different names for the diverse expressions of the primary developmental field of the axial skeleton.

It is important the proper use of terminology, based on the current knowledge of developmental biology, in order to provide adequate counselling to families.

Introducción

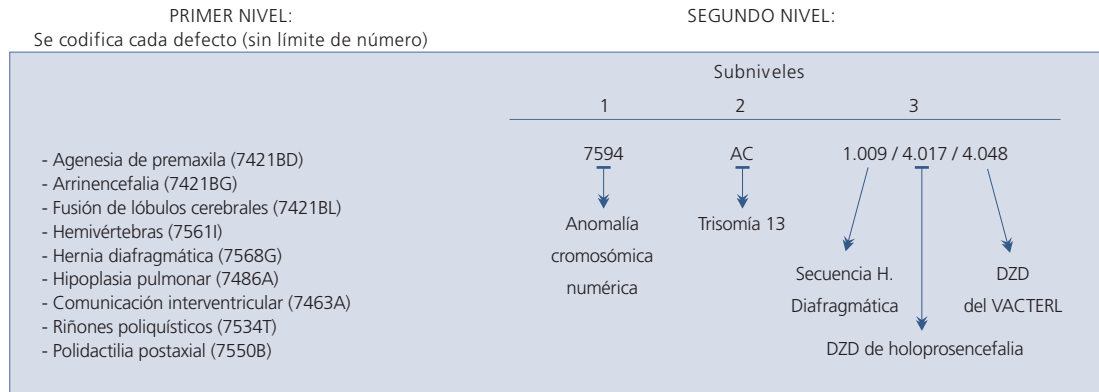
En el año 1982, un grupo de trabajo internacional (International Working Group- IWG) [Spranger y cols.], propuso una nueva terminología para los errores de la morfogénesis, basada en la patogenia, que constituyó la base de lo que en la actualidad denominamos dismorfología. Los conceptos establecidos por el IWG han sido modificados posteriormente, en relación con los avances de la investigación en las áreas de la biología del desarrollo, la genética clínica y molecular, y la epidemiología [Opitz and Gilbert, 1982; Opitz, 1993; Davidson, 1991; Martínez-Frías, 1994; 1995; 2001]. Así, Opitz [1993], definió las *zonas (o campos) de desarrollo*, como "unidades reactivas morfogénicas del desarrollo que dan lugar a una estructura final". Por consiguiente, una zona morfogénica es una región, o una parte del embrión, que responde como una unidad coordinada a las inducciones embrionarias, y da lugar a estructuras anatómicas sencillas o complejas. Dado que las zonas de desarrollo tienen los atributos de heterogeneidad, homología y filogenia, se considera que constituyen no sólo las uni-

dades fundamentales del desarrollo, sino de la evolución [Opitz, 1982; 1993; Gilbert y cols., 1996; Martínez-Frías y cols., 1998a].

Durante las cuatro primeras semanas desde el momento de la fecundación (blastogénesis), todo el embrión constituye la unidad primaria de desarrollo, que al final de la cuarta semana, se ha diferenciado en las unidades progenitoras que, durante la organogénesis (semanas 5 a 8 desde la fecundación), darán lugar a las zonas (o campos) de desarrollo (epimórfico) secundarios.

Desde el punto de vista clínico, si podemos demostrar que un grupo de defectos se asocian entre sí con una frecuencia significativamente mayor de la que se esperaría por azar, podemos considerar que esos defectos deben estar patológicamente relacionados o que deben compartir los mismos mecanismos patogénicos. Si, además, podemos demostrar que ese patrón de defectos muestra una importante heterogeneidad causal, podemos concluir que esa alteración corresponde a una unidad de desarrollo, porque

ESQUEMA 1 EJEMPLO DEL SISTEMA DE CODIFICACIÓN SEGUIDO EN EL ECEMC



ha respondido siempre de la misma forma (aunque puede tener diferentes grados) ante el efecto de distintos agentes causales. Es decir, que constituye un defecto de zona (o unidad) de desarrollo (DZD). Es, pues, a través de los defectos congénitos como podemos identificar las unidades del desarrollo biológico. En general, los DZD primaria, suelen ser politópicos, mientras que los DZD secundarios (producidos durante las semanas 5 a 8 desde la fecundación) son más frecuentemente monotópicos.

En este trabajo, vamos a mostrar, no sólo que las anomalías de columna y costillas, de cualquier tipo, son el resultado de la alteración de la zona de desarrollo primaria y, por tanto constituyen un DZD, como ya habíamos demostrado previamente [Martínez-Frías y Urioste, 1994], sino enfatizar por qué no se puede realizar el diagnóstico de "síndrome de Jarcho-Levin", en todos los casos que presenten una alteración de la segmentación del esqueleto axial aunque sea en forma muy grave.

Material y Métodos

Para este análisis, hemos utilizado los datos del ECEMC correspondientes al período comprendido entre Enero de 1980 y Junio de 2001. Durante este período, se controlaron un total de 1.847.301 recién nacidos. De ellos, 31.604 presentaron uno o más defectos congénitos identificados durante los tres primeros días de vida, de los que 283 tuvieron anomalías de columna-costillas (0,90% de los niños malformados).

En el ECEMC, se codifican no sólo los distintos defectos presentes en cada niño, sino los diferentes patrones malformativos (DZD, secuencias, asociaciones...), identificados en cada niño, independientemente de si el niño tiene un sín-

drome o no, así como el tipo de síndrome que se identifique en ciertos casos. Para ello, hemos desarrollado un sistema de codificación con varios niveles (Esquema 1).

En el primer nivel, se codifica cada uno de los defectos congénitos presentes en cada niño, sin límite de número de códigos.

En el segundo, que se utiliza sólo para los niños con más de un código, se codifica el patrón global que presenta el niño. Es decir, considerando el conjunto total de defectos. Este segundo nivel tiene tres subniveles. En el subnivel 1, se indica si el niño presenta una secuencia malformativa (lo que implica que sólo se produjo un defecto de morfogénesis, y que éste dio lugar a otros en forma secundaria y secuencial), una secuencia disruptiva o una deformativa, un DZD, una asociación, un complejo, un síndrome, o es un niño polimalformado es sentido estricto. En el subnivel 2, se codifica el tipo específico de patrón que se indicaba en el subnivel 1. Por ejemplo, si en el subnivel 1 indicábamos que el niño presentaba una secuencia malformativa, en el subnivel 2 se indicará el tipo de secuencia, por ejemplo, espina bífida, obstrucción uretral.... Si en el subnivel 1 hubiéramos puesto que todo lo que tiene el niño es un DZD, en el subnivel 2, se indicaría cuál es (por ejemplo, DZD acro-renal). Finalmente, en el subnivel 3, se indican los distintos patrones malformativos que se pueden identificar en cualquier niño con dos o más defectos, tenga un síndrome o no. Es decir, que en un niño polimalformado, entre todos los defectos que presente, se pueden reconocer ciertos patrones malformativos, como alguna secuencia, algún DZD, etc., y esto mismo se hace en los niños con distintos síndromes. En el Esquema 1, mostramos el ejemplo de un niño que presenta agenesia de premaxila, arrinencefalia, fusión de lóbulos cerebrales, hemivértebras, hernia diafragmática, hipoplasia pulmonar, comunicación interventricular, riñones poliquís-

ticos, y polidactilia postaxial. En el primer nivel se codifican cada uno de esos defectos. En el subnivel 1 del segundo nivel, se indica que el niño tiene una alteración en el número de los cromosomas y en el subnivel 2 se especifica que es una trisomía 13. Luego en el subnivel 3, se codifican los patrones malformativos que identificamos entre todos los defectos de este niño con trisomía 13, que son: la secuencia de hernia diafragmática, en la que la hernia secundariamente da lugar a la hipoplasia de pulmón, el DZD de holoprosencefalia (del que forman parte los defectos de agenesia de premaxila, arrinencefalia y fusión de lóbulos cerebrales, que tiene este niño), y el DZD del VACTER (del que forman parte los defectos: comunicación interventricular, hemivértebras, y riñones poliquisticos) [Martínez-Frías y Frías, 1999].

Con este sistema de codificación en diferentes niveles, no sólo podemos estudiar tipos de niños malformados, sino la presentación de los distintos patrones malformativos, definidos según los actuales conceptos dismorfológicos (tanto reconocidos como algunos que sospechamos, para poderlos analizar posteriormente y verificar si lo son), en los diferentes tipos de niños malformados.

Resultados

En la Tabla 1, mostramos la distribución del total de niños malformados y de los que tenían anomalías de columna/costillas, por tipo global de presentación clínica del niño. Es de destacar que entre el total de niños con defectos aislados (tienen un único defecto congénito dando lugar o no a una secuencia), sólo el 0,14% tienen anomalías de columna-costillas. Entre los niños con cuadros polimalformativos en sentido estricto, la proporción de niños con anomalías de la columna-costillas asciende al 3,59% y entre los que tienen un síndrome reconocido a un 1,91%.

La Tabla 2, muestra la distribución de los casos con defectos de columna-costillas, según los diferentes patrones observados en cada uno de los tres tipos de presentación clínica global del niño. Esta tabla muestra la primera eviden-

TABLA 1

DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS MALFORMADOS
CON ANOMALÍAS DE COLUMNA-COSTILLAS,
POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

Tipo de presentación clínica	Malformados	Columna/Costillas	Porcentaje
Aislados	22.800	33	0,14
Polimalformados	4.870	175	3,59
Síndromes	3.934	75	1,91
TOTAL	31.604	283	0,90

TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS CON ANOMALÍAS
DE COLUMNA-COSTILLAS SEGÚN LOS DIFERENTES GRUPOS DE
PATRONES CLÍNICOS

VARIABILIDAD DE PRESENTACIÓN CLÍNICA	Número	Porcentaje
AISLADOS	33	100.-
– Sólo anomalías de columna-costillas	28	84,85
– Secundarios a una secuencia malformativa	5	15,62
POLIMALFORMADOS	175	100.-
– Complejos	10	5,71
– Defectos de Zona de Desarrollo	22	12,57
– Polimalformados en sentido estricto	119	68.-
– Polimalformados con sospecha de síndrome	24	13,71
SÍNDROMES	75	100.-
– Síndromes Ambientales	19	25,33
– Síndromes Cromosómicos	20	26,67
– Síndromes Génicos N.E.	8	10,67
– Síndromes Génicos Autosómicos Dominantes	3	4.-
– Síndromes Génicos Autosómicos Recesivos	24	32.-
– Síndromes Génicos ligados al cromosoma X recesivo	1	1,33

N.E.: Método de herencia no determinado.

cia de la gran heterogeneidad clínica que presentan los niños que tienen anomalías de columna-costillas y, en cierto modo, también la heterogeneidad causal. Cuando analizamos los tipos de cuadros clínicos dentro de cada uno de los grupos de esta tabla, observamos que entre los casos con anomalías aisladas de columna-costillas, en 28 casos (84,85%), el niño tenía sólo las anomalías de columna-costillas de cualquier localización y gravedad, siendo uno de ellos de herencia autosómica dominante. En los 5 casos (15,15%) restantes, la anomalía de columna-costillas formaba parte de una secuencia, que en 4 de los 5 casos (80%) se trataba de una regresión caudal, y en 2 (20%), había sido secundaria a un teratoma.

Entre los niños polimalformados, 10 casos tenían un Complejo (que consiste en un conjunto de defectos que se consideran relacionados). De éstos, en 4 casos (40%) se trataba de niños con defectos de fijación del tallo primitivo; 2 casos (20%) respectivamente, presentaban el complejo óculo-facio-auriculo-vertebral, la displasia del mesoderma axial y el complejo de la pared corporal (Body Wall Complex). Entre los 22 casos en los que las anomalías de columna-costillas formaban parte de un DZD, éstos fueron (Tabla 3): el DZD primaria del VACTERL que se identificó en 14 casos (63,64%), en 5 (22,73%) una displasia caudal en la que se asociaban otros defectos caudales como renales y urinarios, anales... De los 3 casos restantes, en 2 casos

TABLA 3

DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS CON ANOMALÍAS DE COLUMNA-COSTILLAS FORMANDO PARTE DE UN DEFECTO DE ZONA DE DESARROLLO

POLIMALFORMADOS	Número	Porcentaje
DEFECTOS DE ZONA DE DESARROLLO	22	100.-
– VACTERL	14	63,64
– Displasia caudal (con afectación de columna)	5	22,73
– Extrofia de cloaca	2	9,09
– Genitales	1	4,55

(9,09%), el niño tenía una extrofia de cloaca, y en 1 caso (4,55%) se asociaba a defectos de genitales. Es de destacar que entre los 175 polimalformados (Tabla 2), en 24 casos se sospechó que tuvieran un determinado síndrome (totalizando 19 síndromes diferentes), pero el diagnóstico no ha llegado a confirmarse por falta de alguna información adicional como necropsia, cariotipo, estudios bioquímicos...

Si analizamos el grupo de síndromes con anomalías de columna-costillas (Tabla 2), entre los de causa ambiental (embriofetopatías) prácticamente el 100% fueron debidos a la existencia de diabetes mellitus materna, ya que ésta se confirmó en 17 niños (89,47%). En 2 (10,53%) casos, que presentaban un cuadro clínico compatible con una diabetes materna, existía diabetes identificada durante la gestación y considerada gestacional en ese momento. Entre los 20 síndromes cromosómicos, en 7 (35%) se identificó una trisomía 18, en 6 (30%) una trisomía 13, en 6 (30%) una alteración estructural, y en 1 (5%) una monosomía X. Entre los

síndromes autosómicos dominantes, se identificaron los siguientes: un caso con síndrome de Townes-Bröcks, otro con la triada de Currarino, y el tercero, con un enanismo campomélico.

En la Tabla 4 se muestran los 14 síndromes autosómicos recesivos identificados en 24 niños con anomalías de columna-costillas. Los más frecuentes son los síndromes de Jarcho-Levin (sólo alteraciones costovertebrales y antecedentes familiares compatibles con herencia recesiva), y de Casamassima (alteraciones costovertebrales, genitourinarias y anales), con 4 casos (16,67%) cada uno.

Además de los síndromes comentados, en 8 casos (10,67%) se identificaron los siguientes 4 tipos de síndromes génicos de herencia no definida: en 3 niños se identificó un síndrome nuevo descrito por nosotros [Urioste y cols, 1996; Martínez-Frías y cols., 1997], consistente en defectos graves de reducción de extremidades, defectos de segmentación y otras anomalías congénitas; en otros 3 niños se diagnosticó el síndrome de Brachmann-De Lange, en un caso una condrodysplasia punctata sin especificar el tipo, y en otro caso un síndrome de Nager. Por último, en 1 caso (1,33%), se diagnosticó un síndrome recesivo ligado al cromosoma X, concretamente el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel.

Discusión

Tradicionalmente los cuadros clínicos con anomalías de columna y costillas se denominaban de diferentes formas,

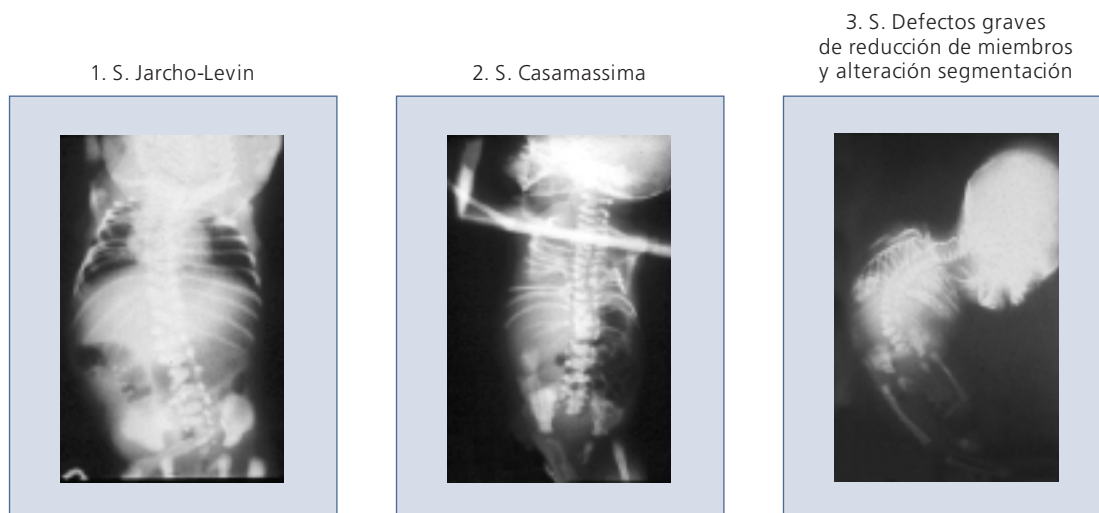
TABLA 4

DISTRIBUCIÓN DE LOS NIÑOS CON ANOMALÍAS DE COLUMNA-COSTILLAS CON SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS

SÍNDROMES	Número	Porcentaje
SÍNDROMES GÉNICOS AUTOSÓMICOS RECESIVOS.....	24	100.-
– Síndrome de Casamassima	4	16,67
– Displasia espón-dil-torácica (Jarcho-Levin)	4	16,67
– Síndrome de Meckel-Gruber	2	8,33
– Displasia espondilo-costal recesiva de tipo N.E.	2	8,33
– Síndrome de Robinow autosómico recesivo	2	8,33
– Poliquistosis renal infantil	2	8,33
– Síndrome acrocallosal	1	4,17
– Síndrome de costilla-corta-polidactilia tipo N.E.	1	4,17
– Síndrome cerebro-hepato-renal (Zellweger)	1	4,17
– Síndrome de Fraser (Criptoftalmos)	1	4,17
– Síndrome de Saldino-Noonan	1	4,17
– Síndrome de fístula traqueoesofágica, anomalías gastrointestinales, hipospadias y retraso del crecimiento intrauterino	1	4,17
– Enanismo diastrófico	1	4,17
– Demorpatia restrictiva de tipo N.E.	1	4,17

N.E.: No especificado.

FIGURA 1
EJEMPLOS DE ALGUNOS SÍNDROMES EN LOS QUE SE PRESENTA EL DZD DEL ESQUELETO AXIAL



tales como displasia espándilo-torácica, disostosis espándilo-costal, displasia costovertebral, tórax de "cangrejo", etc. [Solomon y cols., 1978]. Sin embargo, desde que, en 1983, Jarcho y Levin describieron un niño y su hermana con anomalías graves de vertebras y de costillas (tórax de "cangrejo"), muchos de los casos que presentaban defectos de columna-costillas han sido diagnosticados de "síndrome de Jarcho-Levin". Es más, se ha diagnosticado el "síndrome de Jarcho-Levin" en cualquier niño que presentara anomalías de columna-costillas, tuvieran o no otros defectos congénitos, incluso en publicaciones recientes [Cassidy y cols., 1984; Lorenz y Rupprecht, 1990; Cañabate y cols., 1993; Shimizu y cols., 1997; Duru y cols., 1999; Shehata y cols., 2000; Duran y cols., 2001;].

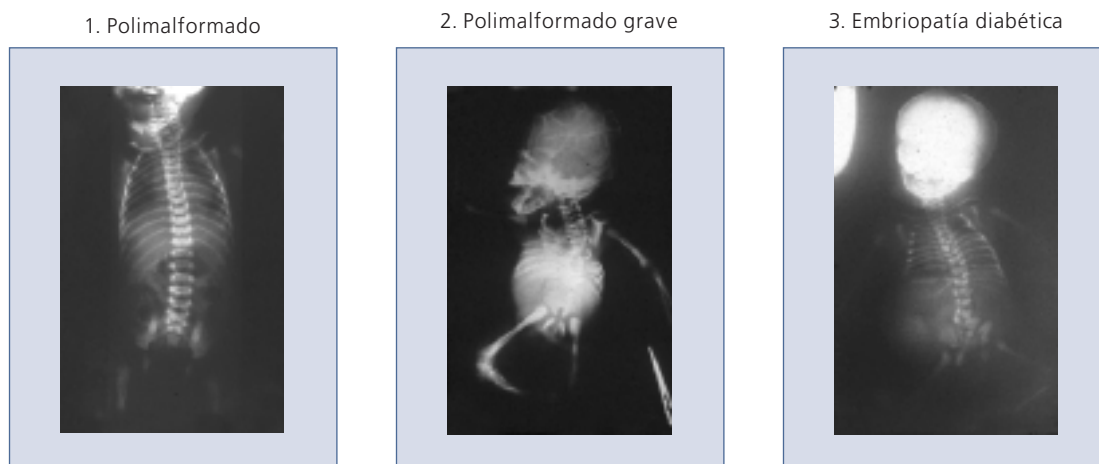
En 1994, publicamos un trabajo sobre los datos del ECEMC [Martínez-Frías y Urioste], en el que demostrábamos que las alteraciones de la segmentación (vértebras y costillas), de cualquier gravedad y presentación clínica constituyen un DZD primario. Esto también se observó en otro trabajo sobre los datos del ECEMC publicado en el mismo año [Martínez-Frías y cols., 1994]. En el presente análisis se demuestra nuevamente, la gran heterogeneidad tanto en la presentación clínica como causal, que tiene este grupo de anomalías de columna-costillas. Así, en la Figura 1, podemos apreciar distintas formas de las alteraciones de costillas y columna que comúnmente se han considerado como "síndrome de Jarcho-Levin", en tres niños diagnosticados de tres síndromes diferentes. En la Figura 2, se observan distintas manifestaciones de la alteración de la segmentación axial, en dos niños polimalformados, uno con alteración de segmentación en la parte más cefálica del eje, y el otro con

una gravísima afectación de toda esta zona de desarrollo que, además, tenía muchas y muy graves malformaciones de otros órganos. Por último, la radiografía 3 (Figura 2), corresponde a una embriopatía diabética.

En un intento de sistematizar los diferentes tipos clínicos, Mortier y cols., [1996], definieron tres tipos de lo que llamaron "enanismo de tronco corto y múltiples anomalías de segmentación de vértebras y costillas". Uno de los grupos lo formaron con los casos que consideraban como síndrome de Jarcho-Levin, que incluía a los niños con tórax en "cangrejo" en los que existía la posibilidad de una herencia autosómica recesiva. En otro grupo, incluían lo que se había venido considerando como disostosis espándilo-costal en la forma autosómica dominante, y concluyen que esta entidad muestra características clínicas y radiológicas, muy semejantes a la disostosis espándilo-torácica. Estos autores comentan que tanto el síndrome de Jarcho-Levin, como la disostosis espándilo-costal y la disostosis espándilo-torácica, con frecuencia se observan en niños que presentan otras malformaciones mayores. El último grupo, lo formaron con los casos esporádicos y comentan que en estos niños es muy frecuente encontrar anomalías costo-vertebrales y otros defectos congénitos. En una carta al Editor, comentábamos que esa clasificación nos parecía confusa y no discriminaba bien los grupos clínicos que, además, no se basaban en los conocimientos dismorfológicos [Martínez-Frías, 1996].

La gran variabilidad en la gravedad, en la presentación clínica y en la causal que presentan los defectos de columna-costillas, apoyan nuestra conclusión de que los defectos

FIGURA 2
DZD DEL ESQUELETO AXIAL, EN NIÑOS POLIMALFORMADOS Y EN UN HIJO DE UNA MUJER CON DIABETES MELLITUS



del esqueleto axial corresponden a una reacción dismorfo-génica de la zona de desarrollo primario [Martínez-Frías y Urioste, 1994]. Por tanto, este DZD es de origen blastogénico, lo que explica también la alta variabilidad en la presentación clínica. Así, dado que la blastogénesis es un período largo que abarca las cuatro primeras semanas post-fecundación del desarrollo embrionario, dependiendo del tiempo durante el que actúe el agente causal, el defecto puede quedar limitado al esqueleto axial solamente, o bien darse en asociación con otros defectos de origen blastogénico, de organogénesis más tardía y/o de fenogénesis. Además, el hecho de que las anomalías del esqueleto axial constituyan un DZD, clarifica por qué no se ha podido encontrar una buena clasificación. Como todo DZD, podemos encontrarlo como único defecto en el niño, que puede estar producido por múltiples causas, o asociado a otros defectos congénitos sea en cuadros de síndromes bien conocidos, o en cuadros polimalformativos en sentido estricto. Puede, pues, ser debido a un gen recesivo (como el caso del síndrome que describieron Jarcho y Levin [1983]), de causa autosómica dominante y por diferentes tipos de alteraciones cromosómicas. Puede darse también asociado a otros defectos originados durante la blastogénesis y/o la organogénesis y/o fenogénesis de causa desconocida, o como resultado de un factor ambiental que actuara hasta más allá de las cuatro primeras semanas del desarrollo. Esta podría ser la situación de los casos producidos por teratógenos como la diabetes mellitus o el alcohol, entre otros.

Todos estos aspectos documentan claramente que los términos displasia espándilo-torácica, disostosis espándilo-costal, displasia costovertebral, tórax de "cangrejo"...

no constituyen un diagnóstico en sí, sino que son diferentes denominaciones para las diversas expresiones del DZD primario del esqueleto axial.

Por todo lo expuesto, en la mayoría de las situaciones, no es correcto diagnosticar como "síndrome de Jarcho-Levin" a cualquier niño con anomalías costo-vertebrales, sean o no tórax en "cangrejo". Si nos atenemos al cuadro clínico descrito por Jarcho y Levin [1983], sólo cuando un niño presente anomalías costovertebrales, sin otros defectos congénitos, que no hubiera estado prenatalmente expuesto a algún teratógeno, que tenga un cariotipo de alta resolución (850 bandas) normal y si, además, se da la circunstancia de que los padres son consanguíneos o han tenido un hijo anterior afectado, es cuando podemos considerar el diagnóstico de este DZD como el síndrome de Jarcho-Levin. Esto es importante porque ese diagnóstico implica un riesgo de repetición del 25% en cada embarazo. Pero si el defecto costovertebral, de cualquier tipo de gravedad (desde hemivértebras a tórax en "cangrejo"), se asocia a otros defectos congénitos, no es correcto el diagnóstico de síndrome de Jarcho-Levin. En esos casos hay que determinar las posibles causas, que pueden ser desde genes dominantes, teratógenos, anomalías estructurales de los cromosomas más o menos crípticas, o ser de causa desconocida. Lo más importante de estas consideraciones etiológicas de este DZD, es que en cada caso van a variar los riesgos de repetición y, por tanto, la información que se deberá transmitir a la familia.

En 1998 publicamos un trabajo sobre el síndrome de Jarcho-Levin y el síndrome de Casamassima [Martínez-Frías y

cols., 1998b], en el que considerábamos que eran síndromes diferentes. Sin embargo, en la actualidad creemos que no se puede descartar la posibilidad de que ambos cuadros clínicos sean el resultado de un solo gen que tuviera diferentes grados de expresión clínica o, incluso, de genes contiguos. Esto se debe al hecho de que ambos cuadros clínicos presentan la misma etiología recesiva y que son dos entidades de origen blastogénico. Sin embargo, sólo con la identificación de familias en las que se presenten los dos tipos de cuadros clínicos, o hallazgos moleculares, podrán aclararse estos aspectos. Mientras tanto, hemos de mantener en la mente la posibilidad de que fueran una misma entidad con expresión variable.

El desconocimiento de los fundamentos de la biología del desarrollo, que son la base de la dismorfología, está dando lugar a un uso inadecuado de la terminología que no sólo crea confusiones en la información que se ofrece a la familia, sino que puede dar lugar a resultados dramáticos para los padres, por una potencial valoración inadecuada de los riesgos.

Referencias

- Cañabate F, González-Ripoll M, Martín M, López J (1993): Síndrome de Jarcho-Levin: presentación de tres casos. *Malformaciones extraesqueléticas asociadas*. *An Esp Pediatr* 38(1):54-56.
- Cassidy SB, Herson V, Tibbets J (1984): Natural history of Jarcho-Levin syndrome. *Proceedings of the Greenwood Genetics Center* 3:90-91.
- Davidson EH (1991) Spatial mechanisms of gene regulation in metazoan embryos. *Development* 113:1-26.
- Duran MA, Carbajal-De Nova D, Carrera E, Soriano J (2001): Extraskeletal malformations in the Jarcho-Levin syndrome: post-mortem study of the three cases. *Pediatr Pathol Mol Med* 20:197-202.
- Duru S, Ceylan S, Guvenc BH (1999): Segmental costovertebral malformations: associated with neural tube defects. Report of 3 cases and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 30: 272-277.
- Gilbert SF, Opitz JM, Raff RA (1996): Resynthesizing evolutionary and developmental biology. *Dev Biol* 173:357-372.
- Jarcho S, Levin PM (1983): Hereditary malformation of the vertebral bodies. *Bull Johns Hopkins Hosp* 62:216-226.
- Lorenz P, Rupprecht E (1990): Spondylocostal dysostosis: Dominant type. *Am J Med Genet* 35:219-221.
- Martínez-Frías ML (1994): Developmental field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 49:45-51.
- Martínez-Frías ML (1995): The primary developmental field I: Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 56: 374-381.
- Martínez-Frías ML (1996): Multiple vertebral segmentation defects and ribs anomalies. Letter to the Editor. *Am J Med Genet* 66:91.
- Martínez-Frías ML (2001): Approaches to the analysis of infants with multiple congenital anomalies. Editorial Comment. *Am J Med Genet* 101:33-35.
- Martínez-Frías ML, Frías J (1999): VACTERL as primary polytopic developmental field defect. *Am J Med Genet* 83:13-16.
- Martínez-Frías ML, Urioste M (1994): Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A developmental field defect: Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet* 49:36-44.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Paísán L, Martín M, Egüés J, López JA, Martínez S, Orbea C, Cucalón F, Gairi JM, Urioste M, de la Cruz MA (1994): Severe spondylocostal dysostosis associated with other congenital anomalies: A clinical/epidemiological analysis and description of ten cases from the Spanish Registry. *Am J Med Genet* 51:203-212.
- Martínez-Frías ML, Arroyo I, Bermejo E, Espinosa J, García MJ (1997): Severe limb deficiencies, vertebral hypersegmentation, and mirror polydactyly: Two additional cases that expand the phenotype to a more generalized effect on blastogenesis. *Am J Med Genet* 73:205-209.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM (1998a): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76: 291-296.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Martínez S, Nieto C, Egüés J, Pérez JL, Foguet A (1998b): Síndromes de Jarcho-Levin y Casamassima: Diagnóstico diferencial y frecuencia en España. *An Esp Pediatr* 48:510-514.
- Mortier GR, Lachman RS, Bocian M, Rimoin DL (1996): Multiple vertebral segmentation defects: Analysis of 26 new patients and review of the literature. *Am J Med Genet* 61:310-319.
- Opitz JM (1982): The developmental field concept in clinical genetics. *J Pediatr* 101:805-809.
- 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.
- Opitz JM, Gilbert EF (1982): Editorial Comment: CNS anomalies and the midline as a "developmental field". *Am J Med Genet* 12: 443-455.
- Shehata SM, El-Banna IA, Gaber AA, El-Samongy AM (2000): Spondylothoracic dysplasia with diaphragmatic defect: a case report with literature review. *Eur J Pediatr Surg* 10:337-339.
- Shimizu K, Arai H, Sakamoto T, Sunamori M, Suzuki A (1997): Jarcho-Levin syndrome associated with atrial septal defect and partial anomalous pulmonary venous return: a case report. *J Card Surg* 12:198-200.
- Solomon L, Jimenez RB, Reiner L (1978): Spondylothoracic dysostosis. *Arch Pathol Lab Med* 102:201-205.
- Spranger J, Bernirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzscher HG, Smith DW (1982): Errors of morphogenesis: Concepts and terms. *J Pediatr* 100:160-165.
- Urioste M, Lorda-Sánchez I, Blanco M, Burón E, Aparicio P, Martínez-Frías ML (1996): Severe congenital limb deficiencies, vertebral hypersegmentation, absent thymus, and mirror polydactyly: A defect expression of a developmental control gene? *Hum Genet* 97:214-217.

RESULTADOS DEL LABORATORIO DE CITOGENÉTICA DEL ECEMC DEL AÑO 2001. NUEVAS TÉCNICAS DE FISH Y SU IMPLICACIÓN CLÍNICA

L. Rodríguez¹, F. López¹, E. Mansilla¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}

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

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

Summary

Title: Results of the ECEMC cytogenetic laboratory during the year 2001. New techniques of FISH, and their clinical implication

We present here the results of the karyotypes found during the year 2001 in the ECEMC cytogenetic laboratory. All of the structural chromosome alterations found during this period were diagnosed using High Resolution G-banded chromosomes (550–850 bands) and FISH techniques, including chromoprobe–Multiprobe–kits. The advances in cytogenetic and molecular cytogenetic techniques, have helped to detect quite small chromosome alterations. Nowadays, there are some groups working specifically in the telomeres, since these structures are regions full of genes and are implicated in most of the chromosome alterations. Nevertheless, the frequency and impact of these telomeric alterations in patients with mental retardation, malformations and/or other clinical manifestations, are still not clear.

Introducción

Con el desarrollo de las técnicas de citogenética de alta resolución, que permiten trabajar con cromosomas más largos, de alrededor de 850 bandas (cada banda se divide en subbandas), fue posible la visualización de alteraciones cromosómicas muy pequeñas, de alrededor de 2–3 megabases. Esto impulsó la posibilidad de detectar alteraciones cromosómicas mucho más pequeñas que las que se venían observando. Además, la aplicación de técnicas de citogenética molecular y concretamente de hibridación “in situ” (*Fluorescence in situ Hybridization*: FISH), permitió diagnosticar alteraciones cromosómicas que no serían visibles al microscopio sin estas técnicas. De este modo se está avanzando mucho en el estudio de regiones cromosómicas específicas, lo que aumenta la posibilidad de detectar alteraciones cromosómicas crípticas. Una de estas posibilidades es el estudio de los telómeros. Estos, que forman las partes más distales de los brazos cortos y de los brazos largos de los cromosomas, tienen un papel muy importante en la replicación del ADN, confieren estabilidad a los cromosomas y tienen una función significativa en la longevidad celular. Sin estas terminaciones teloméricas, los cromosomas son inestables y tienden a fusionarse y degradarse.

Todos los telómeros de los cromosomas eucariotas están compuestos por dos regiones, la distal y la subtelomérica. La región distal, no codificante, está formada por repeticiones de los pares de bases TG que, concretamente en los vertebrados, es (TTAGGG) repetidos “n” veces, en una lon-

gitud que oscila entre 2 y 15 Kb (kilobases). La región subtelomérica, que es muy compleja y rica en genes, entre los que se han reconocido genes candidatos para síndromes bien conocidos como la delección terminal 1p36.3 o la delección terminal 2q37.3 [Cross y cols., 1990; Kuwano y cols., 1991; Saccone y cols., 1992].

En los últimos años, se han desarrollado técnicas de FISH con sondas específicas para las distintas regiones subteloméricas de los distintos cromosomas, y que se aplican directamente sobre metafases extendidas en un portaobjetos. De este modo, si se observa la ausencia de la señal en uno de los telómeros, implicaría que existe una delección de esa región subtelomérica (Figura 1), mientras que si aparece una señal extra, implicaría una trisomía de esa región subtelomérica (Figura 2).

La posibilidad de estudiar los telómeros en la búsqueda de alteraciones cromosómicas con repercusión clínica, tiene varias ventajas:

- 1) La mayoría de las alteraciones cromosómicas involucran a los telómeros.
- 2) Reordenamientos anómalos de estas regiones podrían tener consecuencias clínicas importantes debido a que, como ya hemos dicho, las regiones próximas a los telómeros son ricas en genes.
- 3) Ya se han descrito varias alteraciones teloméricas asociadas a un patrón de malformaciones específico.

En la actualidad, se dispone de un “juego de hibridación” que permite la hibridación simultánea con sondas subteloméricas de todos los cromosomas en un mismo portaobjetos (*Multiprobe-T: Cytocell*). Esto permite aplicar este estudio de forma más generalizada [National Institutes of Health and Institute of Molecular Medicine Collaboration, 1996; Knight y cols., 1997].

Flint y cols. [1995], usando esta técnica, realizaron un estudio piloto para establecer si los reordenamientos subteloméricos, podrían tener una significación causal en el retraso mental idiopático. El estudio se realizó en 99 personas con retraso mental de causa desconocida, cuyos cariotipos de alta resolución eran normales. Sus resultados sugerían que al menos un 6% del retraso mental idiopático, podría ser explicado por alteraciones submicroscópicas de los telómeros, lo cual implicaba que estas alteraciones podrían ser la segunda causa más común de retraso mental después del Síndrome de Down.

Sin embargo, en otros estudios posteriores que han ido apareciendo en la literatura [Vorsanova y cols., 1998; Viot y cols., 1998; Knight y cols., 1999; Anderlid y cols., 1999; Joyce y cols., 1999; Lamb y cols., 1999], se desprende que la frecuencia de las alteraciones subteloméricas varía desde menos del 1% hasta el 23%. Estas amplias diferencias probablemente sean debidas tanto a variaciones en el tamaño de las muestras, como a variaciones en los criterios de selección de los casos para el estudio.

De Vries y cols. [2001], en un intento por establecer cuáles serían las manifestaciones clínicas asociadas con este tipo de alteraciones, compararon a 29 pacientes malformados con retraso mental que eran portadores de algún reordenamiento subtelomérico conocido, con 110 pacientes con retraso mental de etiología desconocida y cariotipo de alta resolución normal. Los resultados mostraron una relación entre reordenamientos subteloméricos y la presencia de historia familiar de retraso mental, y bajo peso al nacimiento. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la expresión clínica de las deleciones subteloméricas depende de varios factores:

1. El tamaño de la deleción.
2. El cromosoma implicado y de si la deleción afecta al brazo corto o al brazo largo.
3. La presencia de una trisomía asociada.
4. La presencia de un alelo recesivo en el homólogo no delecionado.

Por consiguiente, las microdeleciones subteloméricas podrían tener una gran variación en su repercusión clínica

que puede ser desde un efecto grave con alteraciones físicas y/o psíquicas, hasta no mostrar ninguna repercusión y ser sólo una variante polimórfica.

Varios autores han llamado la atención sobre el hecho de que algunas de las alteraciones teloméricas detectadas, estaban presentes también en uno de los progenitores sano, por lo que fueron consideradas polimorfismos [Knight y Flint, 2000; Shaffer y cols., 1999 y Ballif y cols., 2000], aunque su frecuencia en la población general es aún desconocida. Ballif y cols. [2000], basados en una muestra no randomizada, concluyen que los polimorfismos de los telómeros podrían tener una frecuencia de alrededor del 7%, pero que es necesario estudiar individuos normales en diferentes poblaciones, para establecer la frecuencia de estos polimorfismos en cada una de ellas, para así interpretar correctamente los resultados de los estudios realizados en los niños con retraso mental y/o malformaciones congénitas. Esta conclusión es muy importante, porque ninguno de los estudios en los que se ha concluido que una alteración telomérica es polimórfica, fueron realizados en padres e hijos sanos. Por consiguiente, el hecho de que uno de los padres sanos tuviera la misma deleción subtelomérica que se observa en el hijo afectado, no excluye que el efecto observado en el hijo sea consecuencia del desbalance producido por la deleción. Esto puede ocurrir si, por ejemplo, la deleción afectó a un gen y quedó un alelo recesivo en el cromosoma homólogo no afectado.

Resultados del ECEMC

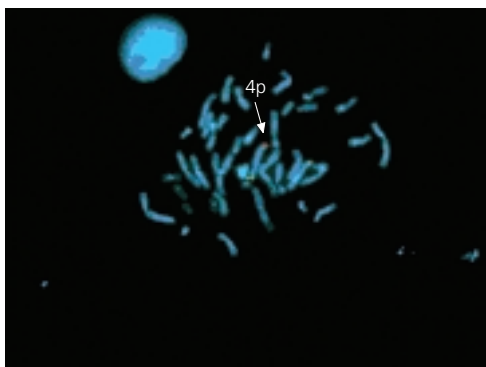
A lo largo del año 2001, en el laboratorio de citogenética del ECEMC, se han recibido un total de 434 muestras, de las cuales se han realizado un total de 313 cariotipos de alta resolución (550–850 bandas). La diferencia se debe, básicamente, a que, para muchos casos hemos pedido una “segunda muestra” para completar el estudio con otras técnicas.

La Tabla 1, presenta el resultado de estos estudios. Así, 243 casos, después de realizarles un cariotipo de alta resolución y aplicarles las técnicas necesarias de FISH, resultaron cromosómicamente normales (con las técnicas actuales), mientras que 70 (22,36%) casos, presentaron una alteración numérica o estructural.

Con respecto a las alteraciones numéricas, en la Gráfica 1 se puede apreciar que el 77,78% de ellas fueron trisomías 21.

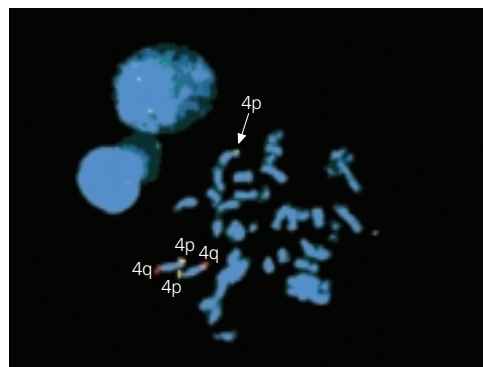
Los 34 casos con alteraciones estructurales representan el 48,57% del total de las alteraciones cromosómicas identificadas. Estas se identificaron mediante cromosomas de alta resolución y técnicas de citogenética molecular (FISH)

FIGURA 1



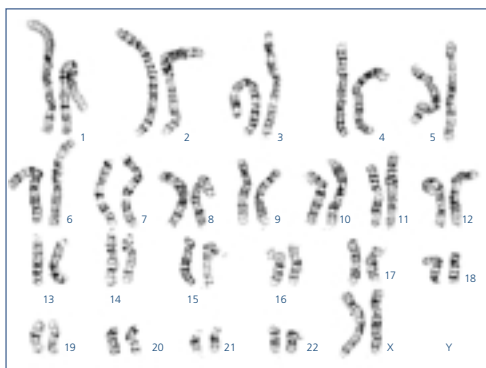
FISH con sonda subtelomérica del cromosoma 4, que muestra una ausencia de señal de la región subtelomérica 4p (señal roja), que implicaría una delección de esa región.

FIGURA 2



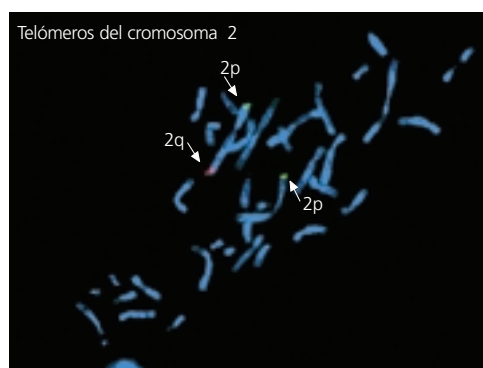
FISH con sonda subtelomérica del cromosoma 4, que muestra una señal extra (4p) (señal amarilla) en un cromosoma del grupo "C", que implica una trisomía de la región subtelomérica 4p.

FIGURA 3



Cariotipo normal de alta resolución de la madre (850 bandas).

FIGURA 4



FISH con las sondas correspondientes a las regiones subteloméricas del cromosoma 2. Se observa una microdelección de la región subtelomérica del brazo largo 2q (señal roja).

de las que disponemos en el laboratorio, incluyendo las sondas teloméricas (Multiprobe-T). La aplicación de estas técnicas de FISH, nos permitió en algunos casos "confirmar" la alteración cromosómica sospechada previamente con cromosomas de alta resolución, y en otros casos "diagnosticar" una alteración no visible con las técnicas de citogenética.

Las alteraciones estructurales fueron: 1 duplicación, 6 deleciones, 9 traslocaciones, 4 derivados de traslocación (que implican una duplicación parcial y una deleción parcial), 5 inversiones, 1 derivado de inversión (que implicaba una duplicación), 1 inserción, 1 cromosoma en anillo (derivado del cromosoma 8), 2 marcadores (uno derivado del cromosoma 15, y otro que estaba en un mosaico muy bajo y no se pudo identificar su origen), 2 microdeleciones y 2 casos con alteración en 7q36 (enviados a Dinamarca para que, mediante otras técnicas de las que no disponemos actualmente, se trate de determinar el tipo de alteración).

En relación con los resultados del estudio de los telómeros que venimos aplicando a niños malformados con cariotipo de alta resolución (850 bandas) normal, sólo hemos encontrado dos alteraciones que vamos a describir.

El primer caso es el de una pareja sana que había tenido dos hijos malformados que murieron en el período perinatal sin diagnóstico y sin cariotipo. Con objeto de descartar alteraciones cromosómicas crípticas en los progenitores, se les realizó el cariotipo de alta resolución (850 bandas) en el ECEMC, que resultó ser normal en ambos miembros de la pareja (Figura 3). A continuación, se les aplicó el "juego de hibridación telomérico" (Multiprobe-T), que en el padre reveló que todos los telómeros estaban en posición correcta, mientras que en la madre mostró la ausencia de la señal correspondiente a la región subtelomérica del brazo largo del cromosoma 2 (2q) (Figura 4), que no se encontró traslocado en ningún otro cromosoma.

El segundo caso corresponde a otra pareja sana que tuvo una niña con malformaciones congénitas sin diagnóstico, que murió a los pocos años de vida. Se les realizó en primer lugar el cariotipo de alta resolución que resultó ser normal y a continuación el estudio de los telómeros con el "juego de hibridación" y los resultados mostraron que la madre era portadora de una deleción subtelomérica del brazo largo del cromosoma 2 (2q), igual a la del caso anterior.

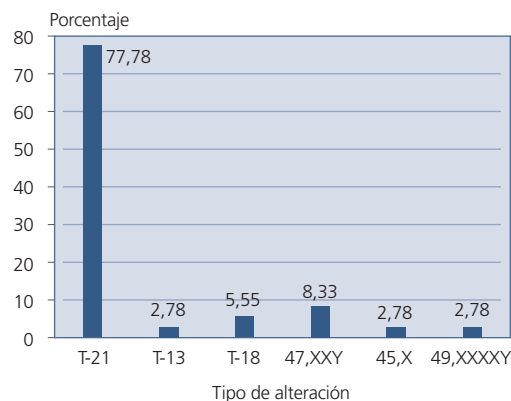
Esta deleción es una de las que diversos autores han considerado como un polimorfismo y, por tanto, sin repercusión clínica, ni reproductiva. Sin embargo, el hecho de que estas parejas hayan tenido niños malformados, nos debe hacer muy cautos en cuanto a considerar que son simples manifestaciones polimórficas sin ninguna relación con las alteraciones observadas en los hijos. Porque no pode-

TABLA 1

NÚMERO Y PORCENTAJE DE CARIOTIPOS
REALIZADOS EN EL AÑO 2001

Normales.....	243 (77,64%)
Alterados.....	70 (22,36%)
– Alt. Numéricas.....	36
– Alt. Estructurales.....	34
Total.....	313 (100%)

GRÁFICA 1
ALTERACIONES NUMÉRICAS DETECTADAS:
DISTRIBUCIÓN POR ORDEN DE FRECUENCIA
ENTRE EL TOTAL DE LAS 36 ALTERACIONES
NUMÉRICAS



mos dejar de considerar que la deleción pudiera haber afectado a la pérdida de un gen, y que quedara su alelo recesivo en el cromosoma homólogo no afectado, que fuera el responsable de los defectos en los hijos.

Por consiguiente, y aunque los primeros estudios eran muy sugerentes, en la actualidad se está empezando a insistir [Joyce y cols., 2001], en que aún no está claro cuáles son las manifestaciones clínicas asociadas a este tipo de reordenamientos subteloméricos. No obstante, aunque la experiencia no es todavía suficiente, su aplicación en algunos casos es de extraordinaria utilidad para el diagnóstico. Por otra parte, la acumulación de resultados sobre estas alteraciones consideradas "polimórficas" va a permitir el estudio de mayores series que pueden darnos pautas sobre su significado real.

Referencias

Anderlid B, Anneren G, Blennow E, Nordenskjöld M (1999): Subtelomeric rearrangements detected by FISH in patients with idiopathic mental retardation. *Am J Hum Genet Suppl* 65:A67.

- Ballif BC, Kashork CD, Shaffer LG (2000): The promise and pitfalls of telomere region-specific probes. *Am J Hum Genet* 67: 1356–1359.
- Cross S, Lindsey J, Fantes J, McKay S, McGill N, Cooke H (1990): The structure of a subterminal repeated sequence present on many human chromosomes. *Nucl Acids Res* 18:6649–6657.
- De Vries BBA, White SM, Knight SJL, Regan R, Homfray T, Young D, Super M, Mckeown C, Splitt M, Quarrell OWJ, Trainer AH, Niermeijer MF, Malcom S, Flint J, Hurst JA, Winter RM (2001): Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 38:145–150.
- Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermid HE (1995): The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet* 9:132–140.
- Joyce CA, Hart HH, Fisher AM, Browne CE (1999): Use of subtelomeric FISH probes to detect abnormalities in patients with idiopathic mental retardation and characterize rearrangements at the limit of cytogenetic resolution. *J Med Genet* 36(suppl): S16.
- Joyce C, Dennos NR, Cooper S, Browne CE (2001): Results from a large study indicate that cryptic subtelomeric rearrangements are not a significant cause of idiopathic mental retardation. *British Human Genetic Conference* 38: Supplement 1:SP62.
- Knight SJL, Horsley SW, Regan R, Lawric NM, Maher EJ, Cardy DLN, Flint J, Kearney L (1997): Development and clinical application of an innovative fluorescen in situ hybridization technique which detects submicroscopic rearrangements involving telomeres. *Eur J Hum Genet* 5:1–8.
- Knight SJL, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T, Winter RM, Bolton P, Flint J (1999): Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 354:1676–1681.
- Knight SJL, Flint J (2000): Perfect endings: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. *J Med Genet* 37: 401–409.
- Kuwano A, Ledbetter SA, Dobyns WB, Emanuel BS, Ledbetter DH (1991): Detection of deletion and cryptic translocations in Miller–Diecker syndrome by in situ hybridization. *Am J Hum Genet* 49:707–714.
- Lamb AN, Lytle CH, Aylsworth AS (1999): Low proportion of subtelomeric rearrangements in a population of patients with mental retardation and dysmorphic features. *Am J Hum Genet Suppl* 65:A169.
- National Institutes of Health and Institute of Molecular Medicine Collaboration (1996): A complete set of human telomeric probes and their clinical application. *Nat Genet* 14: 86–89.
- Saccone S, De Sario A, Della-Valle G, Bernardi G (1992): The highest gene concentrations in the human genome are in telomeric bands of metaphase chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4913–4917.
- Shaffer LG, Kashork CD, Bacino CA (1999): Letter to the Editor. Caution: Telomere crossing. *Am J Med Genet* 87:278–280.
- Viot G, Gosset P, Fert S (1998): Cryptic subtelomeric rearrangements detected by FISH in mentally retarded and dysmorphic patients. *Am J Hum Genet Suppl* 63:A10
- Vorsanova SG, Koloti D, Sharonin VO, Soloviev V, Yurov YB (1998): FISH analysis of microaberrations at telomeric and subtelomeric regions in chromosomes of children with mental retardation. *Am J Hum Genet Suppl* 65:A154.

ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

M.L. Martínez-Frías^{1,2}, E. Bermejo¹, L. Rodríguez¹, L. Cuevas¹, F. López¹, E. Rodríguez-Pinilla¹

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

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

Summary

Title: Clinical-epidemiological Aspects

We have used data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) to epidemiologically analyze some clinical aspects of infants with congenital anomalies. For this purpose all infants of the ECEMC database were classified following the Program's methodology, which is explained in detail in another work of this issue [Martínez-Frías *et al.*, 2002]. Data were analysed in three periods: the first one includes the years 1980–1985 (before the passing of the law allowing voluntary interruption of gestation (VIG) due to prenatal detection of anomalies in the fetus); the second period corresponds to the years 1986–2000, and the last one is for the year 2001, which is the year analysed in this issue.

In this paper, we show the distribution of infants in the three main groups of clinical presentation (isolated, multiple, and syndromes), as well as some specific types of defect patterns identified among the three main groups. In addition, we studied the distribution by clinical presentation of 17 selected congenital defects. These defects were selected because of their frequency, or the morbidity/mortality that they bear.

The etiologic distribution of infants with congenital defects is also analysed in the three study periods. Moreover, we have specified all the syndromes identified in the ECEMC database, as well as the number of cases with each syndrome, their birth frequency, and their gene map location when possible (based on the OMIM database).

It is important to underline that all the presented figures for syndromes and the study defects, are minimal estimations of the real frequency, because of several reasons. First, because of the possibility to perform a VIG after the prenatal detection of fetal anomalies, which is possible in Spain since 1985. Second, because some modern diagnostic procedures were not available in the first years of the study. Moreover, unfortunately, the results of some complementary studies are not available for review in some cases, being impossible to reach to a final diagnosis. Finally, because of the difficulty to identify some syndromes at birth.

We emphasize that, for some of the environmental syndromes (such as fetal alcohol syndrome, diabetic embryofetopathy, and those due to some maternal infectious diseases), primary prevention is possible if a proper information and education is provided to the population.

Introducción

El principal objetivo del ECEMC es tratar de averiguar las causas de los distintos tipos de defectos congénitos y poder establecer pautas para la prevención primaria. Es decir, aquellas medidas que permiten favorecer que no se altere el desarrollo embrio-fetal. Esto es posible al contar con una población grande de niños malformados y otra de niños no malformados elegidos como controles. La gran cantidad de datos recogidos para cada niño y su control, así como el hecho de disponer de iconografía y estudios complementarios, favorece la posibilidad de identificar las causas. De hecho, toda la sistemática de trabajo multidisciplinario del ECEMC está enfocada de modo que mediante una valoración global, pero individualizada, de todas las circunstancias que concurren en cada caso concreto con defectos congénitos (más de 300 datos), se intenta determinar cuál ha podido ser la causa que ha alterado el desa-

rollo prenatal en cada niño. En esa evaluación también influye la experiencia acumulada por todo el grupo del ECEMC, durante más de 26 años. Sin embargo, queremos insistir nuevamente en la idea que exponemos cada año, sobre el hecho de que la importancia de llegar a establecer un diagnóstico va más allá de poner una "etiqueta" a cada niño. Llegar a un diagnóstico va a permitir, en muchos casos, la identificación de una causa concreta, lo cual va a tener un efecto tanto sobre la actitud médica a seguir, el tratamiento y el pronóstico, como en la información que se les puede ofrecer a los padres. Esta se refiere tanto a los potenciales riesgos de repetición en futuras gestaciones y las de sus hijos, como a las posibilidades de diagnóstico prenatal, entre otros aspectos.

En este capítulo, vamos a resumir los resultados globales de los análisis clínico-epidemiológicos de los niños con defectos congénitos, tanto de los acumulados en la base de

datos, como de los niños malformados registrados durante el último año, que es al que corresponde este Boletín.

Material y Métodos

Los datos incluidos en este análisis, corresponden a los recién nacidos malformados registrados por el ECEMC, separados en tres períodos de tiempo. El primero, que incluye un total de 8.488 niños malformados, corresponde al período comprendido entre los años 1980 a 1985, que constituye el período de tiempo anterior a la posibilidad legal de interrumpir la gestación por defectos congénitos, entre otros supuestos, en España. El siguiente período es el comprendido entre 1986 y 2000, que incluye 19.648 niños malformados, y el tercero, con los 1.175 niños malformados registrados durante el año 2001, es al que corresponde la Memoria de este Boletín.

Según la metodología de análisis clínico seguida en el ECEMC [Martínez-Frías y Urioste, 1994; Martínez-Frías y cols., 2001] y comentada en otro artículo de este Boletín [Martínez-Frías y cols., 2002], en una primera fase, se clasifican los niños en los siguientes tres grandes grupos de presentación clínica:

- *Aislados*, si el niño tiene un único defecto, o éste se asocia a un defecto menor o leve, o si el resto de los defectos que presenta el niño son secundarios, es decir, secuenciales a un único defecto primario, que es el analizado,
- *Polimalformados*, si el niño presenta un cuadro de múltiples defectos congénitos, en el cual no ha sido posible identificar algún síndrome, y
- *Síndromes*, definiendo síndrome como un conjunto de defectos que generalmente afectan a sistemas distintos, que constituyen cuadros clínicos similares y que se supone que están patogénica y etiológicamente relacionados entre sí. Normalmente los síndromes se agrupan atendiendo a su etiología.

Dentro de cada uno de los grupos anteriores, se codifican los distintos patrones clínicos que se pueden reconocer en cada niño como se expone en otro artículo de este Boletín [Martínez-Frías y cols., 2002].

Resultados

En la Tabla 1 se indica la distribución por presentación clínica de los niños malformados de cada uno de los períodos de tiempo estudiados. Dado que en el año 1985 se aprobó la ley que permite interrumpir la gestación si hay defectos congénitos, los porcentajes observados en los períodos

posteriores al año 1985, sin duda están influidos por el diagnóstico prenatal y la subsiguiente IVE de ciertos casos de fetos afectados. Dentro de cada uno de los tres grupos, se han indicado los niños que se categorizaron como teniendo un determinado patrón malformativo. Así, dentro de los Aislados, se incluyen varios tipos de niños. En primer lugar, niños con un solo defecto y un solo código. En segundo lugar, los niños que aunque tengan más de un código, sólo presenten un defecto congénito. Esto se debe a que en el ECEMC se diagnostican todos los defectos existentes en el niño. Por ejemplo, si un niño tiene ausencia de radio y de pulgar derecho, hipoplasia de tibia izquierda, fémur izquierdo corto y ausencia de tres dedos del pie derecho, tendrá cinco códigos, uno para cada anomalía en concreto, pero desde el punto de vista del desarrollo sólo tiene un defecto por reducción de extremidades. Por otro lado, un niño puede tener una secuencia deformativa, disruptiva o malformativa, por lo que va a tener varios diagnósticos pero no es un polimalformado en sentido estricto. Una secuencia malformativa, implica una única alteración intrínseca del desarrollo, pero como consecuencia de la misma, se alteran otras estructuras de forma secundaria y no como anomalías intrínsecas del desarrollo. Por ejemplo, un niño con espina bífida, luxación de caderas, luxación de rodillas y pies zambos, lo que tiene es un defecto del cierre del tubo neural que, secundariamente, produjo una paraplejía que dio lugar a las luxaciones y alteraciones de los pies. Es muy importante tener en cuenta estos aspectos, porque pueden alterar ciertos estudios epidemiológicos. Así, si tratamos de analizar los pies zambos originados como consecuencia de una alteración intrínseca del desarrollo, todos aquellos casos de pies zambos que forman parte de alguna secuencia malformativa, deformativa o disruptiva, no deben incluirse en el estudio porque desde el punto de vista del desarrollo, no se formaron mediante el (o los) mismos mecanismos patogénicos. En la tabla se puede observar la frecuencia que tienen entre los recién nacidos malformados, los niños con cada tipo de patrón clínico, a lo largo de los períodos de tiempo estudiados.

Un aspecto importante de la metodología del ECEMC, es que dentro del patrón malformativo de cada uno de los niños, se identifica si tienen otros patrones reconocibles. Estos aspectos sobre el sistema de codificación de patrones malformativos (incluidos en el tercer subnivel de códigos) seguido en el ECEMC, se expone, como ya hemos comentado antes, en otro trabajo de este Boletín [Martínez-Frías y cols., 2002]. Así, entre los niños con secuencias (Aislados), identificados sobre el total de los 29.311 niños malformados (sumando los totales de los tres períodos de tiempo estudiados), se han reconocido 797 patrones distintos a la secuencia. Entre los polimalformados, se han observado 5.363 patrones malformativos de cualquier tipo identificados dentro del cuadro de defectos de estos niños. Por último, entre los síndromes, se han reconocido 1.915 patrones

TABLA 1

DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE PATRÓN MALFORMATIVO QUE SE DIAGNOSTICÓ EN LOS NIÑOS MALFORMADOS REGISTRADOS EN CADA UNO DE LOS PERÍODOS DE TIEMPO ESTUDIADOS

GRUPOS	Período 1980-1985		Período 1986-2000		Período 2001	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
AISLADOS						
Sólo un defecto-un código.....	5.978	70,43	11.803	60,07	660	56,17
Un defecto-varios códigos	175	2,06	679	3,46	57	4,85
Secuencias deformativas causa desconocida	19	0,22	45	0,23	4	0,34
Secuencias deformativas causa extrínseca	23	0,27	130	0,66	11	0,94
Secuencias deformativas causa intrínseca	0	—	6	0,03	0	—
Secuencias malformativas	239	2,82	800	4,07	47	4,00
Procesos disruptivos.....	72	0,85	154	0,78	12	1,02
Total Aislados	6.506	76,65	13.617	69,30	791	67,32
POLIMALFORMADOS						
Varios defectos menores.....	250	2,95	432	2,20	34	2,89
Asociaciones de alta frecuencia.....	3	0,04	10	0,05	0	—
Complejos malformativos	20	0,24	52	0,26	2	0,17
Defectos de zona de desarrollo (DZD)	257	3,03	1.288	6,56	111	9,45
Polimalformados en sentido estricto.....	528	6,22	1.643	8,36	100	8,51
Total Polimalformados	1.058	12,46	3.425	17,43	247	21,02
SÍNDROMES						
Embriofetopatías	50	0,59	124	0,63	5	0,43
Cromosómicos.....	660	7,78	1.840	9,36	103	8,77
Génicos de etiología desconocida	33	0,39	61	0,31	6	0,51
Autosómicos dominantes.....	61	0,72	187	0,95	5	0,43
Autosómicos recesivos.....	62	0,73	174	0,88	9	0,77
Ligados al X dominante	3	0,04	15	0,08	0	—
Ligados al X recesivos	4	0,05	4	0,02	0	—
De gen contiguo-microdelección.....	9	0,11	38	0,19	1	0,09
Secuencias repetitivas de ADN	1	0,01	14	0,07	0	—
De etiología desconocida.....	41	0,48	149	0,76	8	0,68
Total de Síndromes.....	924	10,89	2.606	13,26	137	11,66
TOTAL NIÑOS MALFORMADOS	8.488	100.—	19.648	100.—	1.175	100.—

dentro del cuadro clínico de los niños. Este sistema de clasificación clínica, supone una importante base para realizar estudios clínico-epidemiológicos, en un intento de reconocer las bases biológicas de los distintos tipos de malformaciones y las relaciones entre ellas [Martínez-Frías 1994, 1995; Martínez-Frías y Frías, 1999; Martínez-Frías y cols., 1998].

La Tabla 2, y para los 17 defectos congénitos que venimos analizando sistemáticamente cada año, indica el número de casos con cada defecto en presentación aislada, el número de los que son secundarios a un defecto primario, el número de polimalformados, el número de síndromes y el total. Junto a cada defecto figura el porcentaje que dicha cifra representa con respecto al número total de casos con el defecto de su fila. Así, por ejemplo, del total de 786 casos con fisura del paladar (sin labio leporino), 366 (46,6%) presentaban el defecto aislado; en 134 casos (17,0%) el defecto fue secundario a otra alteración primaria del desarrollo (micrognatia en la mayoría de ellos); en 188 casos (23,9%) se

presentó en niños polimalformados, y en 98 casos (12,5%) se presentó en síndromes. Los dos casos con agenesia renal bilateral fueron considerados como secundarios a la ausencia total de arterias renales, como consecuencia de este hallazgo en la autopsia. Como se puede apreciar, la mayoría de los defectos estudiados presenta una gran heterogeneidad en cuanto al tipo de presentación clínica, puesto que se pueden observar tanto en su forma aislada como asociados a otros defectos. Sin embargo, algunos de ellos muestran una mayor tendencia a presentarse aislados, como es el caso de la *gastrosquisis* (el 93,3% de los casos son aislados), el *hipospadias* (90,1%), la *anencefalia* (89,0%), la *espina bífida* (76,6%), el *labio leporino con o sin paladar hendido* (72,3%), y la *hernia diafragmática* (67,3%). Si comparamos estos resultados con los obtenidos en años anteriores, podemos observar que se han mantenido iguales año tras año. Esto es una indicación de que la tendencia a presentarse aislados es una característica biológica de estos defectos e íntimamente relacionada con su etiología y patogenia.

TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE 17 DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS: AISLADOS, SECUNDARIOS A OTROS DEFECTOS, POLIMALFORMADOS Y SÍNDROMES 1980–2001

MALFORMACIÓN	Aislados (a)		Secundarios		Polimalformados		Síndromes		Total
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	(b)
Anencefalia	276	89,0	1	0,3	29	9,4	4	1,3	310
Espina bifida	446	76,6	0	0,0	107	18,4	29	5,0	582
Encefalocele	54	44,3	1	0,8	38	31,1	29	23,8	122
Hidrocefalia	143	20,5	153	22,0	255	36,6	145	20,8	696
Anoftalmía o microftalmía.....	31	9,5	4	1,2	180	55,2	111	34,0	326
Anotia/Microtia (c)	149	57,3	0	0,0	87	33,5	24	9,2	260
Fisura paladar.....	366	46,6	134	17,0	188	23,9	98	12,5	786
Labio leporino y fis. paladar.....	689	72,3	2	0,2	162	17,0	100	10,5	953
Atresia/estenosis de esófago	177	52,8	0	0,0	120	35,8	38	11,3	335
H. diafragmática	231	67,3	1	0,3	94	27,4	17	5,0	343
Atresia/estenosis de ano/recto ..	165	42,7	8	2,1	177	45,9	36	9,3	386
Hipospadias	2.540	90,1	0	0,0	233	8,3	47	1,7	2.820
Onfalocele	91	45,7	0	0,0	70	35,2	38	19,1	199
Gastroquisis	70	93,3	0	0,0	5	6,7	0	0,0	75
Reducción extremidades.....	523	47,3	38	3,4	344	31,1	201	18,2	1.106
Defecto de pared corporal (d)...	0	0,0	5	15,2	28	84,8	0	0,0	33
Agnesia renal bilateral	26	32,1	2	2,5	49	60,5	4	4,9	81

(a) Aislados: Si la malformación considerada es la única que presenta el R.N., o se acompaña de un defecto menor, o de otros secundarios a ella.

(b) Todos los casos con la malformación. Los porcentajes están calculados sobre este total.

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

(d) Tradicionalmente denominado "celosomía/pleurosomía".

Estos resultados son muy importantes para los médicos que hacen diagnóstico prenatal, ya que les informan sobre la probabilidad de que exista otro defecto asociado, que es un dato de sumo interés para la información que se debe transmitir a los padres, que son los que se han de enfrentar a la decisión de si continúan o interrumpen el embarazo. También para el neonatólogo, porque si un recién nacido tiene, por ejemplo, gastroquisis, lo más probable es que no tenga otros defectos asociados, pero si el recién nacido presenta anoftalmía o microftalmía, que sólo en un 9,5% tienen presentación aislada al nacer, debe hacer una completa exploración del recién nacido, incluyendo el sistema nervioso central.

En la Tabla 3 mostramos la distribución etiológica (por causa) de todos los niños recién nacidos con defectos congénitos. La tabla se ha separado en los siguientes cuatro grandes grupos de causas: genética, ambiental, multifactorial, y de causa desconocida en sentido estricto. Dentro de cada grupo, hemos especificado los diferentes tipos de causas en los que identificamos algún caso. Como se aprecia en la Tabla, durante el primer período estudiado (1980–1985) el 19,99% del total de niños malformados de este período fueron de causa genética. Sin embargo, entre este total de causa genética, el 30,89% son cromosómicos y, de éstos, el 85,61% son síndromes de Down. En los otros grupos de causas de este mismo período, sólo en el 0,92% de los niños

malformados se identificó una causa ambiental, el 25,41% fueron considerados de causa multifactorial y en el 53,68% restante la causa es desconocida en sentido estricto.

En la Tabla 3, también podemos observar que, durante el siguiente período (1986–2000), el porcentaje de niños en los que se identificó una causa genética fue del 20,93% del total. Nuevamente, el mayor grupo de causa genética corresponde a las alteraciones cromosómicas que suponen el 44,72% del total de niños con defectos de causa genética y, de nuevo, el 81,24% de las cromosomopatías fueron síndromes de Down (trisomía 21). En cuanto al resto de causas, se pudo identificar que los defectos fueron originados por un factor ambiental en el 1,34% del total de casos del período, en el 19,29% fueron considerados multifactoriales, y en el 58,44% de causa desconocida.

Finalmente, en la última columna de la Tabla 3, se presentan los datos del año 2001. Es de resaltar, que muchos de los niños con malformaciones congénitas registrados en este año, aún no se han terminado de diagnosticar debido a múltiples causas entre las que podemos destacar: que la muestra de sangre para el estudio cromosómico llegó al laboratorio del ECEMC mucho después del nacimiento del niño y está aún en estudio, que no se recibió muestra de sangre para su estudio, que estamos pendientes del resultado del cariotipo que se hizo en otro lugar, que nos faltan datos

TABLA 3
DISTRIBUCIÓN POR CAUSA DE LOS NIÑOS MALFORMADOS REGISTRADOS
EN CADA UNO DE LOS PERÍODOS DE TIEMPO ESTUDIADOS

CAUSAS	Período 1980–1985		Período 1986–2000		Período 2001	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
GENÉTICA						
Autosómica dominante.....	484	5,70	1.048	5,33	66	5,62
Autósómica recesiva	170	2,00	350	1,78	16	1,36
Gen contiguo–microdelección	9	0,11	38	0,19	1	0,09
Secuencias repetitivas ADN.....	1	0,01	14	0,07	0	–
Otras etiologías génicas	373	4,39	823	4,19	36	3,06
Cromosómica	660	7,78	1.839	9,36	103	8,77
Total de causa Genética.....	1.697	19,99	4.112	20,93	222	18,89
AMBIENTAL						
Alcohol.....	12	0,14	30	0,15	0	–
Diabetes	9	0,11	29	0,15	3	0,26
Infecciones maternas	13	0,15	14	0,07	0	–
Medicamentos.....	16	0,19	51	0,26	2	0,17
Otros	28	0,33	140	0,71	9	0,77
Total de causa Ambiental.....	78	0,92	264	1,34	14	1,19
MULTIFACTORIAL	2.157	25,41	3.790	19,29	187	15,91
CAUSA DESCONOCIDA.....	4.556	53,68	11.482	58,44	752	64,00
GRAN TOTAL.....	8.488	100.–	19.648	100.–	1.175	100.–

sobre otros estudios complementarios, así como de ciertos aspectos de la historia de algún niño, etc. Aún así, podemos observar que el 18,89% del total de niños malformados de este año, tuvo un diagnóstico de causa genética. Como en los períodos anteriores, el grupo mayor fue el que presentaba anomalías cromosómicas, que contabilizan el 46,40% del total de causa genética. Igualmente, entre ellos, el 81,55% fueron trisomías 21. Por otro lado, el 1,19% fueron de causa ambiental, el 15,91% multifactoriales y el 64% de causa desconocida.

En las Tablas 4 a 8, se muestran los síndromes de etiología génica, ambiental, o desconocida que han sido identificados en toda la base de datos del ECEMC, desde 1980 al 2001. No podemos hacerlas por períodos de tiempo, debido a que los distintos síndromes tienen una frecuencia muy baja. En estas cinco tablas, que tienen la misma estructura, figura el nombre de cada síndrome, el número de casos identificados y su frecuencia por 10.000 recién nacidos. Además, para los síndromes génicos, se ha incluido la localización cromosómica de los genes responsables de su aparición (basada en la información incluida en la base de datos On–line Mendelian Inheritance in Man [OMIM]). En la Tabla 4, se indican los síndromes autosómicos dominantes, por orden decreciente de frecuencia. Como se puede observar en la tabla, el síndrome autosómico dominante más fre-

cuenta es la Acondroplasia, y tiene una frecuencia de 0,243 por 10.000 nacimientos, seguido por el enanismo tanatóforico que es la mitad de frecuente (0,122 por 10.000). La Tabla 5, muestra lo mismo pero para los síndromes autosómicos recesivos. Los dos más frecuentes que son el síndrome adrenogenital (0,203 por 10.000) y la poliquistosis renal infantil (0,145 por 10.000), tienen frecuencias inferiores a los autosómicos dominantes.

En la Tabla 6 figuran los síndromes de otras etiologías génicas (síndromes de herencia ligada al sexo, de secuencias repetitivas de ADN, de gen contiguo–microdelección, de imprinting genómico, y los cuadros de etiología génica en los que no se ha llegado a definir el tipo de herencia). Los síndromes más frecuentes son: las condrodisplasias de tipo no especificado (0,382 por 10.000), el síndrome de Wiedemann–Beckwith (0,122 por 10.000), seguidos por el síndrome de Brachmann–De Lange, antes denominado Cornelia de Lange, (0,105 por 10.000).

Los síndromes de etiología desconocida identificados en el ECEMC, se presentan en la Tabla 7. De ellos, los más frecuentes son el síndrome del nevus sebáceo de Jadassohn (0,145 por 10.000), el síndrome de Klippel–Trenaunay (0,098 por 10.000), y el síndrome FFU ("femoral–fibular–ulnar defects") (0,075 por 10.000).

TABLA 4

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980-2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Acondroplasia	4p16.3	42	0,243
Enanismo tanatofórico	4p16.3	21	0,122
Síndrome de Crouzon	10q26	18	0,104
Síndrome de Apert	10q26	16	0,093
Síndrome de Treacher-Collins	5q32-q33.1	12	0,069
Síndrome de Adams-Oliver	-	10	0,058
Disostosis cleido-craneal	6p21	9	0,052
Enanismo campomélico	17q24.3-q25.1	9	0,052
Síndrome de Townes-Bröcks	16q12.1	7	0,041
Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)	9q34; 16p13.3	6	0,035
Síndrome de Waardenburg tipo N.E.	1p21-p13.3; 2q35; 3p14.1-p12.3; 8p23; 11q14-q21	5	0,029
Artrogriposis múltiple distal tipo II-A	-	4	0,023
Ictiosis vulgar o simple	1q21	4	0,023
Osteogénesis imperfecta dominante tipo N.E.	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,023
Osteogénesis imperfecta dominante tipo I	7q22.1; 17q21.31-q22	4	0,023
Síndrome de Holt-Oram	12q24.1	4	0,023
Síndrome de Noonan	12q24.1	4	0,023
Síndrome de Pfeiffer	8p11.2-p11.1; 10q26	4	0,023
Braquidactilia tipo B	9q22	3	0,017
Braquidactilia tipo C	12q24; 20q11.2	3	0,017
Displasia espándilo-epifisaria dominante tipo N.E.	-	3	0,017
Epidermolisis bullosa simple	8q24; 12q13; 17q12-q21	3	0,017
Osteogénesis imperfecta dominante tipo II-A	7q22.1; 17q21.31-q22	3	0,017
Síndrome de Beals	5q23-q31	3	0,017
Síndrome de blefarofimosis, blefaroptosis y epicanthus	T-1,T-2:3q23	3	0,017
Síndrome de Freeman-Sheldon	-	3	0,017
Síndrome de Greig	7p13	3	0,017
Síndrome de Hay-Wells	3q27	3	0,017
Acondrogénesis tipo II	12q13.11-q13.2	2	0,012
Braquidactilia tipo A-1	2q35-q36; 5p13.3-p13.2	2	0,012
Poliquistosis renal del adulto	T-I:16p13.3-p13.12; T-II:4q21-q23	2	0,012
Síndrome de Kingston	-	2	0,012
Síndrome de microftalmia-catarata	16p13.3	2	0,012
Síndrome de Saethre-Chotzen	7p21; 10q26	2	0,012
Síndrome de Stickler tipo N.E.	T-I:12q13.11-q13.2; T-II*:1p21; T-III:6p21.3	2	0,012
Síndrome de Waardenburg tipo I	2q35	2	0,012
Síndrome velo-cardio-facial (región CATCH-22 no estudiada)	-	2	0,012
Síndrome velo-cardio-facial sin microdelección en región CATCH-22	-	2	0,012
Acrocéfalo-sindactilia dominante de tipo N.E.	-	1	0,006
Albinoidismo	-	1	0,006
Deficiencia de adenosina deaminasa (ADA)	20q13.11	1	0,006
Displasia espándilo-costal	-	1	0,006
Displasia metatrópica autosómica dominante	-	1	0,006
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	17q11.2	1	0,006
Osteogénesis imperfecta tipo I-A	7q22.1; 17q21.31-q22	1	0,006
Síndrome branquio-óculo-facial	-	1	0,006
Síndrome de Aniridia tipo I	-	1	0,006
Síndrome de displasia frontonasal con displasia ectodérmica, autosómico dominante	-	1	0,006
Síndrome de exostosis múltiples tipo N.E.	T-1:8q24.11-q24.13; T-2:11p12-p11; T-3*:19q	1	0,006
Síndrome de hipercalcemia hipocalciuria benigna familiar ...	T-I:3q13.3-q21; T-II:19q13.3	1	0,006
Síndrome de Klein-Waardenburg	2q35	1	0,006
Síndrome de Laurin-Sandrow	14q13	1	0,006
Síndrome de Marfan (aracnodactilia)	15q21.1	1	0,006

TABLA 4 (continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES POR 10.000 RN (1980–2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Síndrome de Martínez-Frías (afalangia, sindactilia, meta-tarsiano extra, estatura corta, microcefalia e inteligencia en el límite)	—	1	0,006
Síndrome de paquioniquia	12q13; 17q12.q21	1	0,006
Síndrome descrito por Majewski (ectrodactilia + aplasia de tibia)	—	1	0,006
Síndrome EEC tipo N.E.	T-1:7q11.2–q21.3; T-2*:19; T-3*:3q27	1	0,006
Síndrome MMT (Feingold) (microcefalia, fístula traqueo-esofágica y alteraciones de manos)	2p24–p23	1	0,006
Triada de Currarino	7q36	1	0,006
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS DOMINANTES		254	1,470

N.E.: No Especificado.

T: Tipo.

*: Herencia autosómica de tipo N.E.

TABLA 5

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980–2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Síndrome adrenogenital	6p21.3	35	0,203
Poliquistosis renal infantil	6p21.1–p12	25	0,145
Síndrome de Meckel-Gruber	T-1:17q22–q23; T-2*:11q13	17	0,098
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	11q12–q13	10	0,058
Síndrome de Jeune	—	9	0,052
Síndrome de Walker-Warburg	9q31	8	0,046
Síndrome de Ellis van Creveld	4p16	7	0,041
Síndrome de Fraser (criptoftalmos)	—	7	0,041
Albinismo recesivo óculo-cutáneo tipo N.E.	T-I:11q14–q21; T-II:15q11.2–q12; T-III:9p23	6	0,035
Epidermolisis bullosa recesiva tipo N.E.	—	6	0,035
Hipoquinesia inespecífica autosómica recesiva	—	6	0,035
Trombocitopenia con aplasia radial (TAR)	—	6	0,035
Condrodisplasia punctata rizomélica recesiva	T-1:6q22–q24; T-2:1; T-3*:2q31	5	0,029
Síndrome cerebro-hepato-renal (Zellweger)	1; 1q22; 2p15; 6q23–q24; 7q21–q22; 12p13.3	5	0,029
Displasia espándilo-torácica (Jarcho Levin)	19q13	4	0,023
Fibrosis quística del páncreas (mucoviscidosis)	7q31.2	4	0,023
Ictiosis recesiva	14q11.2	4	0,023
Síndrome de Casamassima	—	4	0,023
Síndrome de Werdnig-Hoffmann autosómico recesivo	5q12.2–q13.3	4	0,023
Síndrome oro-facio-digital tipo II (Möhr)	—	4	0,023
Enanismo diastrófico	5q32–q33.1	3	0,017
Gangliosidosis GM1	3p21.33	3	0,017
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo N.E.	—	3	0,017
Displasia espondilocostal recesiva tipo N.E.	—	2	0,012
Hipofosfatasa	1p36.1–p34	2	0,012
Miopatía por desproporción de fibras autosómica recesiva	—	2	0,012
Síndrome acrocallosal	12p13.3–p11.2	2	0,012
Síndrome C (trigonocefalia de Opitz)	—	2	0,012
Síndrome de Bowen-Conradi	—	2	0,012
Síndrome de costilla corta-polidactilia tipo Martínez-Frías	—	2	0,012
Síndrome de Fanconi (pancitopenia)	16q24.3	2	0,012
Síndrome de fístula traqueo-esofágica, anomalías gastrointestinales, hipospadias y retraso crecimiento intrauterino	—	2	0,012
Síndrome de persistencia de derivados müllerianos (linfangiectasia, fallo hepático, polidactilia postaxial, anomalías renales y craneofaciales)	—	2	0,012

TABLA 5 (continuación)

SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS POR 10.000 RN (1980–2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Síndrome de Robinow autosómico recesivo	9q22	2	0,012
Síndrome de Saldino-Noonan	—	2	0,012
Síndrome descrito por Cumming	—	2	0,012
Acidemia metilmalónica	6p21	1	0,006
Acidosis láctica	—	1	0,006
Acondrogénesis tipo I-A	—	1	0,006
Acondrogénesis tipo IV (hipocondrogénesis)	12q13.11–q13.2	1	0,006
Anemia de Fanconi tipo N.E.	T-A:16q24.3; T-C:9q22.3; T-D:3p25.3; T-E*:6p22–p21; T-F*:11p15; T-G*:9p13	1	0,006
Dermopatía restrictiva de tipo N.E.	—	1	0,006
Displasia ectodérmica recesiva de tipo N.E.	2q11–q13; 11q23–q24	1	0,006
Distrofia cerebro-muscular de Fukuyama.....	9q31	1	0,006
Enanismo cifomélico	—	1	0,006
Epidermolisis bullosa recesiva letal (Herlitz)	1q32; 1q25–q31; 18q11.2	1	0,006
Fibrocondrogénesis	—	1	0,006
Glicogenosis tipo II-A (enfermedad de Pompe)	17q25.2–q25.3	1	0,006
Hiperglicinemia no cetónica	3p21.2–p21.1; 9p22; 16q24	1	0,006
Histiocitosis recesiva (enfermedad de Letterer–Siwe)	—	1	0,006
Leprechaunismo	19p13.2	1	0,006
Miopatía nemalínica autosómica recesiva	1q42.1; 2q22	1	0,006
Mucopolidosis tipo II (enfermedad de Leroy)	4q21–q23	1	0,006
Osteogénesis imperfecta tipo II-A autosómica recesiva	7q22.1; 17q21.31–q22	1	0,006
Osteogénesis imperfecta tipo II-B autosómica recesiva	7q22.1; 17q21.31–q22	1	0,006
Síndrome COFS (cerebro–óculo–facio–esquelético)	10q11; 13q33; 19q13.2–q13.3	1	0,006
Síndrome de Aase	—	1	0,006
Síndrome de Bartsocas–Papas (pterigium popliteo recesivo letal)	—	1	0,006
Síndrome de Carpenter	—	1	0,006
Síndrome de esclerocórnea, hipertelorismo, sindactilia y genitales ambiguos	—	1	0,006
Síndrome de Fryns	—	1	0,006
Síndrome de Johanson–Blizzard	—	1	0,006
Síndrome de Joubert–Boltshauser.....	9q34.3	1	0,006
Síndrome de Kaufman–McKusick	20p12	1	0,006
Síndrome de Larsen (autosómico recesivo)	—	1	0,006
Síndrome de Neu–Laxova	—	1	0,006
Síndrome de Shwachman	7p11.q11	1	0,006
Síndrome de "cartilage–hair hypoplasia" (McKusick)	9p21–p12	1	0,006
Síndrome hidroletalus	11q23–q25	1	0,006
Síndrome que semeja infección connatal con anomalías hematológicas (Reardon)	—	1	0,006
TOTAL DE SÍNDROMES AUTOSÓMICOS RECESIVOS		245	1,418

N.E.: No Especificado.

T: Tipo.

* : Herencia autosómica de tipo N.E.

La Tabla 8 muestra la relación detallada de las embriofetopatías y su frecuencia. La embriofetopatía por alcohol, también denominada como "síndrome alcohólico fetal" es la más frecuente de todas, con una cifra de 0,226 por 10.000 nacimientos. Le sigue la embriofetopatía por diabetes mellitus materna (0,197 por 10.000), la embriofetopatía por anticonvulsivantes en hijos de madres tratadas con politerapia (0,150 por 10.000) y la embriofetopatía por ácido valproico (0,139 por 10.000).

El orden de frecuencias de los síndromes incluidos en las Tablas 4 a 8, se ha mantenido constante a lo largo de los años.

Comentarios

Existen una serie de circunstancias que hay que tener en cuenta para entender que las frecuencias presentadas en

TABLA 6

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS POR 10.000 RN (1980–2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	Nº	Por 10.000
Condrodisplasia de tipo N.E.	—	66	0,382
Síndrome de Wiedemann–Beckwith	11p15.5	21	0,122
Síndrome de Brachmann–de Lange	3q26.3	17	0,098
Distrofia miotónica congénita (Steinert)	19q13.2–q13.3	15	0,087
Osteogénesis imperfecta no letal de tipo N.E.	7q22.1; 17q21.31–q22	12	0,069
Espectro velo–cardio–facial con microdelección en región CATCH–22	22q11	11	0,064
Síndrome de Rubinstein–Taybi	16p13.3	11	0,064
Epidermolisis bullosa de tipo N.E.	—	10	0,058
Osteogénesis imperfecta tipo II (modo de herencia N.E.)	7q22.1; 17q21.31–q22	10	0,058
Ictiosis (modo de herencia N.E.)	—	8	0,046
Incontinencia pigmentaria	Xq28	7	0,041
Acrocéfalo–sindactilia N.E.	—	5	0,029
Artrogriposis múltiple distal	9q21–q21; 11p15.5	5	0,029
Osteogénesis imperfecta tipo II–B	7q22.1; 17q21.31–q22	5	0,029
Síndrome de Larsen (modo de herencia N.E.)	—	5	0,029
Albinismo tipo N.E.	—	4	0,023
Displasia ectodérmica tipo N.E.	—	4	0,023
Síndrome de defectos severos de miembros y alteraciones de la segmentación	—	4	0,023
Condrodistrofia punteada ligada a X dominante (síndrome de Conradi–Hünermann)	Xp11.23–p11.22	3	0,017
Distrofia muscular de tipo N.E.	—	3	0,017
Osteogénesis imperfecta tipo N.E.	7q22.1; 17q21.31–q22	3	0,017
Síndrome de Prader–Willi	15q11; 15q11–q13; 15q12	3	0,017
Síndrome miopático no definido	—	3	0,017
Síndrome oro–facio–digital tipo I	Xp22.3–p22.2	3	0,017
Condrodisplasia punctata tipo N.E.	—	2	0,012
Defecto del tubo neural ligado a X recesivo	—	2	0,012
Disostosis acrofacial tipo N.E.	—	2	0,012
Displasia espándilo–epifisaria de tipo N.E.	—	2	0,012
Enanismo mesomérico de tipo N.E.	—	2	0,012
Osteogénesis imperfecta tipo II–A (modo de herencia N.E.)	7q22.1; 17q21.31–q22	2	0,012
Osteogénesis imperfecta tipo III (modo de herencia N.E.)	7q22.1; 17q21.31–q22	2	0,012
Síndrome de Goltz	—	2	0,012
Síndrome de Miller–Dieker	17p13.3	2	0,012
Síndrome de Nager	9q32	2	0,012
Síndrome de Opitz–GBBB	T–I:Xp22; T–II:22q11.2	2	0,012
Síndrome de Peters–plus (modo de herencia N.E.)	—	2	0,012
Síndrome oculo–cerebro–renal (Lowe)	Xq26.1	2	0,012
Atelosteogénesis tipo I	—	1	0,006
Condrodisplasia punctata con calcificaciones intravasculares ligado a X recesivo	—	1	0,006
Condrodisplasia punctata ligada a X recesiva	Xp22.3	1	0,006
Displasia craneotelencefálica	—	1	0,006
Displasia de Kniest	12q13.11–q13.2	1	0,006
Enanismo de las clavículas en manillar (Kozłowsky)	—	1	0,006
Enfermedad de depósito lipídico de tipo N.E.	—	1	0,006
Osteogénesis imperfecta tipo II–C	7q22.1; 17q21.31–q22	1	0,006
Pseudohermafroditismo masculino por resistencia periférica a los andrógenos	Xq11.q12	1	0,006
Síndrome de Aarskog	Xp11.21	1	0,006
Síndrome de Aicardi	Xp22	1	0,006
Síndrome de Coffin–Siris	—	1	0,006
Síndrome de Desmons (eritroqueratoderma ictiosiforme atípica con sordera) tipo N.E.	—	1	0,006
Síndrome de Hallermann–Streiff	—	1	0,006
Síndrome de Kabuki "make-up"	—	1	0,006

TABLA 6 (continuación)

SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS POR 10.000 RN (1980–2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Síndrome de Möebius tipo N.E.	T-1:13q12.2-q13; T-2:3q21-q22; T3:10q21.3-q22.1	1	0,006
Síndrome de Robinow (modo de herencia N.E.)	—	1	0,006
Síndrome de Silver–Russell	17q23-q24	1	0,006
Síndrome de Simpson–Golabi–Behmel	T-1:Xq26; T-2:Xp22	1	0,006
Síndrome de Werdnig–Hoffmann con mutación en 5q	5q12.2-q13.3	1	0,006
Síndrome Ehlers–Danlos tipo N.E.	1p36.3-p36.2; 2q31; 2q34; 5q35.1-q35.3; 5q23; 7q22.1; 9q34.2-q34.3; 17q21.31-q22	1	0,006
Síndrome FG	Xq12-q21.31; Xq28	1	0,006
Síndrome oto–palato–digital tipo I	Xq28	1	0,006
Síndrome de pterigium múltiple letal	—	1	0,006
Síndrome trico–rino–falángico tipo II (Langer–Giedion).....	8q24.11-q24.13	1	0,006
TOTAL DE SÍNDROMES CON OTRAS ETIOLOGÍAS GÉNICAS.....		289	1,673

N. E: No especificado.

T: Tipo.

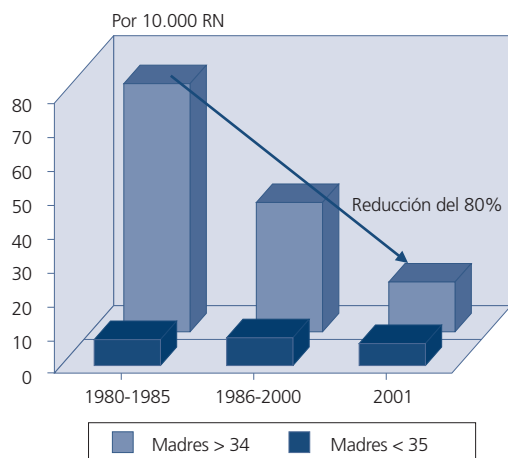
TABLA 7

SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA POR 10.000 RN (1980–2001)

	Localización cromosómica del gen (OMIM)	N.º	Por 10.000
Síndrome de nevus sebáceo de Jadassohn.....	—	25	0,145
Síndrome de Klippel–Trenaunay	—	17	0,098
Síndrome FFU ("femoral, fibular, ulnar defects")	—	13	0,075
Cutis marmorata telangiectásica congénita (síndrome de Van Lohuizen)	—	7	0,041
Artrogriposis múltiple congénita	—	6	0,035
Hipoquinesia inespecífica de tipo N.E.	—	6	0,035
Artrogriposis múltiple congénita con pterigium	—	4	0,023
Artrogriposis múltiple congénita por amnioplasia	—	4	0,023
Enanismo de tipo N.E. sin evidencia de displasia esquelética	—	4	0,023
Ictiosis lamelar (bebe colodion)	—	2	0,012
DK focomelia	—	1	0,006
Pseudotrisomía 13.....	—	1	0,006
Síndrome de atresia de esófago+anoftalmia (Rogers)	—	1	0,006
Síndrome de Barber–Say	—	1	0,006
Síndrome de Cayler.....	—	1	0,006
Síndrome de fusión esplenogonadal	—	1	0,006
Síndrome de macrocefalia–cutis marmorata telangiectásica congénita	—	1	0,006
Síndrome de Marshall–Smith	—	1	0,006
Síndrome de Piepkorn.....	—	1	0,006
Síndrome de Sturge–Weber	—	1	0,006
Síndrome FH–UF ("femoral hypoplasia–unusual face")	—	1	0,006
Síndrome Proteus	—	1	0,006
TOTAL DE SÍNDROMES O ENTIDADES DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA.....		100	0,579

N.E.: No Especificado.

GRÁFICA 1
EVOLUCIÓN DE LAS FRECUENCIAS DE SÍNDROME DE DOWN, EN DOS GRUPOS DE EDAD MATERNA EN LOS TRES PERÍODOS DE TIEMPO ESTUDIADOS



las tablas de este trabajo son estimaciones mínimas. En primer lugar, hay que considerar que en el período 1980-1985, no existía la posibilidad legal de interrumpir la gestación, por lo que las cifras no están sesgadas por el aborto de fetos afectados. Sin embargo, algunas de las cifras de ese período, podrían estar afectadas por deficiencias producidas por la ausencia de ciertos conocimientos y de tecnologías que se han ido utilizando en los períodos siguientes. Esto es claro para las nuevas técnicas de exploración neonatal (como la ecocardiografía y la eco renal) de los niños. Igualmente ocurre con los niños polimalformados que en este período tenían cariotipo normal, y en los que con las técnicas actuales de citogenética de alta resolución, utilizadas en el ECEMC, se están detectando anomalías crípticas que antes no podían ser identificadas. Por otro lado, el efecto del diagnóstico prenatal seguido de la interrupción voluntaria del embarazo (IVE), está siendo muy importante, por lo que la frecuencia global de recién nacidos con defectos congénitos está disminuyendo de una forma muy llamativa en los períodos posteriores al año 1985, como se puede apreciar en el capítulo de Vigilancia epidemiológica de este Boletín [Rodríguez-Pinilla y cols., 2002]. Pero si consideramos tipos definidos de defectos congénitos, cuadros polimalformativos (sean síndromes reconocidos o no), o grupos diana, el impacto puede ser mucho mayor. Como ejemplo, en la Gráfica 1, mostramos la frecuencia de recién nacidos con síndrome de Down, en los tres períodos de tiempo estudiados y en dos grupos de edad materna. Como queda claramente reflejado en la Gráfica, las cifras de frecuencia en el grupo de madres con menos de 35 años, muestran oscilaciones pequeñas y no significativas. Por el contrario, en el grupo de madres con más de 34 años, las cifras de fre-

cuencia han disminuido en un 80% desde el período anterior a la posibilidad legal de hacer una IVE, hasta alcanzar la frecuencia observada en el año 2001.

En relación con las frecuencias de los síndromes, lo primero que debemos destacar es que, aunque la inmensa mayoría de los defectos congénitos se encuadran en lo que hoy se denomina "enfermedades raras" (nosotros preferimos el término de "enfermedades de baja frecuencia", porque no tiene ninguna connotación peyorativa), esa baja frecuencia es mucho más llamativa para los síndromes malformativos. No obstante, y aunque es posible que muchos de los síndromes sean realmente muy poco frecuentes en nuestra población, y que gracias a la extraordinaria amplitud de la muestra estudiada hemos podido registrar algún caso, los datos que ofrecemos en este trabajo también deben considerarse como estimaciones mínimas de las frecuencias. Esto se debe a varios motivos, algunos de los cuales ya han sido comentados al comienzo de la discusión. Pero, además, es muy probable que la baja frecuencia observada para algunos síndromes esté influida porque su diagnóstico al nacimiento es difícil. Por ejemplo, es extraordinariamente difícil el diagnóstico de niñas recién nacidas con síndrome de Smith-Lemli-Opitz, y difícil en niños si el cuadro que presentan al nacer es leve. Esto también ocurre con síndromes cuya expresión sea muy variable como sucede con las formas leves del síndrome de Brachmann-De Lange, por citar uno de los que se considera que su frecuencia puede ser de las más altas, dentro de este tipo de patologías de baja frecuencia.

Por otra parte, queremos subrayar algunos aspectos de prevención primaria en relación con la embriofetopatías, ya que una buena proporción de los casos se puede prevenir evitando la exposición prenatal a los agentes causantes de la alteración del desarrollo. Por ejemplo, se han identificado 39 niños con embriofetopatía alcohólica que presentaban anomalías estructurales de mayor o menor gravedad. Pero no se debe olvidar, que la exposición prenatal al alcohol también puede producir una grave afectación del sistema nervioso central y problemas neuropsicológicos, en niños que no tenían defectos físicos identificables al nacimiento, y que pueden desarrollar deficiencias intelectuales y de comportamiento de cierta importancia en los años siguientes de vida [Connor y cols., 2000; Streissguth y O'Malley, 2000]. A todo esto hay que añadir que el alcohol es el teratógeno que se considera la primera causa no genética de retraso mental; que no se ha podido determinar si existe alguna dosis que sea segura durante el embarazo, y que sus efectos son totalmente prevenibles. Basta con no ingerir ninguna cantidad de alcohol desde que se planea el embarazo.

Otro de los factores ambientales sobre el que hoy en día se puede ejercer la prevención primaria es la diabetes materna. Un estricto control médico de esta patología, tanto

TABLA 8
EMBRIOFETOPATÍAS POR 10.000 RN (1980–2001)

	N.º	Por 10.000
Embriofetopatía por alcohol	39	0,226
Embriofetopatía por diabetes crónica	34	0,197
Embriofetopatía por anticonvulsivantes (politerapia)	26	0,150
Embriofetopatía por ácido valproico	24	0,139
Embriofetopatía por diabetes gestacional (?)	8	0,046
Embriofetopatía por rubéola	8	0,046
Embriofetopatía por citomegalovirus	6	0,035
Embriofetopatía por sífilis (lúes)	6	0,035
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	4	0,023
Embriofetopatía por toxoplasma	4	0,023
Embriofetopatía por carbamacepina	3	0,017
Embriofetopatía por difenilhidantoína	3	0,017
Embriofetopatía por infección connatal N.E.	3	0,017
Embriofetopatía por tratamiento antiepiléptico combinado con benzodiazepinas	3	0,017
Embriofetopatía por carbimazol	2	0,012
Embriofetopatía por mezcla de alcohol y drogas	2	0,012
Embriofetopatía por alcohol y sífilis	1	0,006
Embriofetopatía por ergotamina	1	0,006
Embriofetopatía por hipertermia	1	0,006
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital	1	0,006
Embriofetopatía por yoduros	1	0,006
TOTAL DE EMBRIOFETOPATÍAS	180	1,042

N.E.: No Especificado.

dietético como endocrinológico, midiendo periódicamente los niveles de hemoglobina glicosilada para decidir el momento más adecuado para intentar un embarazo, puede reducir el riesgo que tienen estas mujeres para que sus hijos presenten defectos congénitos. Por ello es muy importante informar de estas posibilidades a las mujeres diabéticas en edad reproductiva, para que planifiquen la gestación y puedan programar un embarazo en el momento en que los niveles de hemoglobina glicosilada no superen el umbral adecuado.

Los procesos infecciosos son factores ambientales teratogénicos, sobre los que se puede ejercer algún tipo de medida de prevención primaria. La rubéola, la sífilis, la toxoplasmosis, la varicela entre otras, pueden, y deben, ser objeto de atención en la consulta pregestacional. En ese momento, cuando la mujer aún no está embarazada, comprobar su estado inmunitario en relación con ciertas infecciones, permite establecer la vacunación si es precisa y posible, e indicar la medidas preventivas oportunas (por ejemplo para la toxoplasmosis). No hay que partir de la suposición de que todas las mujeres jóvenes están inmunizadas. En primer lugar, porque siempre va a haber una fracción de las que se vacunaron en la infancia que no quedaron inmunizadas. Segundo, porque siempre quedan "bolsas" de población sin vacunar, por muchas razones, siendo

una de ellas la alarma que se produce de tiempo en tiempo, porque alguien comenta en los Medios que las vacunas suponen un alto riesgo para el niño. Tercero, porque cada vez hay más población inmigrante que, posiblemente, no ha tenido las mismas posibilidades para la vacunación que la población autóctona. Por otra parte, conocer si se ha pasado la toxoplasmosis, para la que no existe posibilidad de vacunación, es muy importante. Primero, porque si ya se pasó, aunque existe un pequeño riesgo de volver a contraerla, en este caso de repetición no existe riesgo para el embrión y feto. Segundo, si no se ha pasado, hay que establecer las medidas preventivas oportunas, pero, sobre todo, repetir el análisis en cuanto se conozca el embarazo. Esto permitirá, en caso de que el test dé positivo, determinar la toxoavidez, y el período en el que se pasó, o seguir teniendo cuidado y hacer análisis periódicos, si sale negativo.

Referencias

- Connor PD, Sampson PD, Bookstein FL, Barr HM, Streissguth AP. (2000): Direct and indirect effects of prenatal alcohol damage on executive function. *Development Neuropsychol* 18: 331–354.
- Martínez-Frías ML. (1994): Developmental field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 49: 45–51.

- Martínez-Frías ML. (1995): The primary developmental field I: Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 56: 374–381.
- Martínez-Frías ML, Frías J. (1999): VACTERL as primary polytopic developmental field defect. *Am J Med Genet* 83: 13–16.
- Martínez-Frías ML, Urioste M. (1994): Segmentation anomalies of the vertebrae and ribs: A developmental field defect: Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet* 49: 36–44.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76: 291–296.
- Martínez-Frías ML (2001): Editorial Comment. Approaches to the analysis of infants with multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 101:33–35.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2002): Defecto de zona de desarrollo primaria del esqueleto axial: Síndrome de Jarcho-Levin y “fenotipo Jarcho-Levin” *Bol ECEMC, Rev Dismor Epidemiol. Serie V*, nº 1.
- OMIM (On line Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>
- Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Martínez-Frías ML (2002): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España a lo largo del período 1980–2001. *Bol ECEMC, Rev Dismor Epidemiol. Serie V*, nº 1.
- Streissguth AP, O'Malley K (2000): Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders. *Seminars in Clin Neuropsych* 5:177–190.

SÍNDROMES MUY POCO FRECUENTES

M.L. Martínez-Frías^{1,2}, E. Bermejo¹, L. Rodríguez¹, E. Rodríguez-Pinilla¹, M. Blanco³, A. Foguet⁴, C. Goñi⁵, A. Sanchis⁶, A. Ayala⁷, L. Cuevas¹, F. López¹

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

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

3 Servicio de Pediatría, Hospital Xeral de Vigo (Pontevedra).

4 Servicio de Pediatría, Hospital Sant Jaume de Olot (Girona).

5 Servicio de Pediatría, Hospital General de Albacete.

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

7 Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Summary

Title: Very few frequent syndromes

Many of the malformation syndromes are as very few frequent, that are rarely known by most of the paediatricians and geneticists or our population. This is an important difficulty to establish such diagnoses in affected patients that can remain undiagnosed for a long time, or even never been diagnosed. Moreover, the advances in the field of prenatal diagnosis and the possibility of interrupting the gestation if there are anomalies in the fetus, make such syndromes even be less frequent. For these reasons the experience of the young paediatricians and geneticists will become more and more limited.

It is noteworthy that the ECEMC Registry is gathering data on infants with congenital defects since 26 years ago. The database includes more than 32,000 malformed infants, many of them with photos, X-ray, and others images. Besides, in the ECEMC laboratory, the karyotype with high resolution band (850 bands) and FISH techniques, is currently performed. Consequently, we have these studies for most of the multiply malformed infants. Systematically, the ECEMC group make a detailed clinical study on each malformed baby in order to identify syndromes and causes. Furthermore, the group is expert in evaluation of potential human teratogens. The group is participating internationally in the clarification and development of the concepts in dysmorphology, and describing syndromes.

Taking all these points into considerations, we think that will be very useful to include a new section in the "Boletín del ECEMC", to present syndromes of extremely low frequency in our country. In this new section, we are presenting six very rare syndromes that, in our data, have a frequency of 1/1,887,538 newborn infants. However, some of them may be under-recognized due to their great variability in clinical expression.

Introducción

Muchos síndromes malformativos presentan unas frecuencias tan bajas que difícilmente pueden ser conocidos en la práctica clínica por la mayoría de los pediatras y los genetistas. Esto supone una importante dificultad para establecer el diagnóstico en los niños que nazcan con alguno de esos síndromes, por lo que pueden permanecer mucho tiempo sin tener un diagnóstico, o incluso no llegar a tenerlo nunca.

Además, con la resolución cada vez mayor de los ecógrafos y otras técnicas de diagnóstico prenatal, junto con la posibilidad legal de interrumpir la gestación de fetos afectados, se está produciendo una importante reducción de la frecuencia al nacimiento de los niños malformados. Por consiguiente, la experiencia de los jóvenes pediatras y genetistas, será aún menor. Además, esos avances en el diag-

nóstico prenatal, que permiten a la pareja tomar una decisión sobre su embarazo, tienen otro efecto que no se está teniendo en cuenta. Este proviene de que la gran mayoría de las interrupciones de las gestaciones por defectos congénitos, no son estudiadas ni desde el punto de vista anatómopatológico ni citogenético. Como consecuencia, cuando una pareja que tuvo una IVE por malformaciones quiera conocer si tiene riesgo para que se repitan en otro embarazo, no se podrá ofrecer este asesoramiento genético, porque sólo se tendrá la información ecográfica, sin saber si había o no otros defectos concomitantes (no detectables por ecografía), que permitirían identificar alguno de los síndromes conocidos. Tampoco sabremos si el feto tenía alguna alteración cromosómica más o menos críptica.

Por todo esto, y puesto que el Boletín ha alcanzado una gran tirada al ser demandado por ginecólogos-obstetras y pediatras entre otras especialidades, hemos conside-

rado que sería de gran utilidad, incluir esta Sección nueva, para aprovechar la experiencia acumulada del ECEMC. Además, dado que el Registro del ECEMC viene recogiendo datos sobre niños malformados de hospitales de todo el país y desde hace más de 26 años, tiene las siguientes ventajas:

1. Dispone de una base de datos de más de 32.000 niños malformados.
2. Cuenta con iconografía de la gran mayoría de niños malformados.
3. Efectúa el cariotipo de muy alta resolución a la mayoría de niños polimalformados.
4. Es uno de los grupos que está participando a nivel internacional en el desarrollo de los nuevos conceptos dismorfológicos.
5. Realiza un profundo y particularizado estudio clínico de todos los niños malformados, para tratar de identificar los síndromes y las causas.
6. Ha descrito síndromes nuevos.
7. Cuenta con personal experto en evaluación de potenciales teratógenos.

La experiencia alcanzada en todos estos aspectos es esencial para realizar una correcta evaluación diagnóstica en cada niño que presente distintos defectos congénitos y, por tanto, para el asesoramiento genético.

Por todo lo expuesto, en esta sección, vamos a mostrar síndromes cuya frecuencia en el ECEMC es muy baja. De hecho, de los seis primeros síndromes que presentamos sólo existe ese caso en la base de datos del ECEMC, lo que implica una frecuencia, mínima, de 1 por 1.887.538 recién nacidos.

FIGURA 1

LEPRECHAUNISMO. OMIM:246200

Criterios diagnósticos al nacimiento: Retraso del crecimiento intrauterino, cara de duende, ~~ojos~~ grandes, labios muy gruesos, hirsutismo, piel gruesa, deficiencia de tejido subcutáneo, acantosis nigricans, tórax prominente, manos y pies grandes. También presentan ~~relativa~~ prominencia de clítoris, labios mayores o pene.

Complicaciones: Susceptibilidad a las infecciones, hipoglucemia, y muerte temprana, la mayoría durante primeros años de vida. Con ~~é~~ frecuencia presentan retraso motor y mental, junto a una importante dificultad para medrar

Causa: La causa es una mutación ~~re~~cesiva en el gen receptor de insulina (INSR;147670), localizado en el cromosoma 19p13.2. El diagnóstico definitivo debe realizarse en base a ~~los~~ resultados de laboratorio. En el cultivo de células del paciente se observa una ~~cada~~ reducción de enlaces de insulina.

Riesgo de repetición en otros hijos: 25% en cada embarazo.



Caso del ECEMC: 29-2651

Hay unas 100 ~~ef~~erencias en la literatura. Probablemente sean menos de 60 casos los descritos.



FIGURA 2

SÍNDROME BRANQUIO-OCULO-FACIAL (BOFS). OMIM:113620

Criterios diagnósticos al nacimiento: En el recién nacido se ~~ap~~recian senos braquiales bilaterales y/o lesiones hemangiomatosas a lo largo del ~~est~~erodeidomastoideo, alteraciones faciales como puente nasal ancho, hipertelorismo, en ocasiones ~~no~~ftalmía y otras anomalías de ojos, boca en forma de carpa, pueden tener fisuras orales o labio leporino ~~ap~~arado (pseudo-fisura), y obstrucción nasolagrimal. En dos casos había polidactilia ~~pr~~axial. Se ha descrito, así mismo, ~~per~~da de audición. En algunos casos se ha observado retraso mental e, incluso, anomalías ~~as~~nales, lo que lo superponen con el síndrome Branqui-otoeal (BOR), aunque algunos autores los consideran fácilmente distinguibles.

Etiología: Aunque no está bien definida, se han descrito familias con transmisión autosómica dominante.

Diagnóstico diferencial: Se debe hacer con el síndrome BOR. No obstante, este ~~sí~~ndrome se debe a una mutación en el gen ~~EM~~1, y no es alélico del síndrome Branquio-oculo-facial.

Caso del ECEMC: 56-727



FIGURA 3
TRIADA DE CURRARINO. OMIM:176450

Criterios diagnósticos al nacimiento: Estos se basan en la presencia de agenesia parcial del sacro estando intacta la primera vértebra sacra, puede existir una masa presacra y malformaciones ano-rectales. La expresión del síndrome es muy variable y se han observado parientes de niños afectados que eran asintomáticos, que tras una radiografía se identificó que tenían la afectación sacra.

Complicaciones: Este niño puede sufrir sepsis perianal e infección que puede resultar en meningitis bacteriana por E. Coli. También se ha observado degeneración maligna del teratoma presacro.

Etiología: Autosómica dominante con expresividad muy variable. En algunas familias se ha demostrado el ligamiento en el cromosoma 7 en la región 7q36, que resulta un buen candidato ya que ahí se encuentran genes asociados a la agenesia de sacro. No obstante en otros casos se ha observado la presencia de una traslocación entre los cromosomas 13 y 20, lo que sugiere que puede haber una heterogeneidad etiológica. También se ha asociado a una mutación en el gen homeo-box HLXB9.

Caso del ECEMC: 50-477

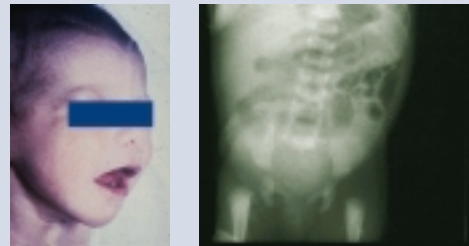


FIGURA 4
PAQUIONIQUIA CONGÉNITA. TIPO I: S. JADASSOHN-LEA WNDOWSKY. TIPO II: S. JACKSON-LAWLER. OMIM:167210

Criterios diagnósticos al nacimiento: Hipertrofia del lecho de las uñas de todos los dedos de pies y manos. Las uñas presentan un color blanco a amarillo o marrón, y comprimidas lateralmente, parecen como un "cuerno". El diagnóstico se confirma con una biopsia de la uña que muestra hiperplasia epidérmica con acantosis, hiperqueratosis, y paraqueratosis focal. Hay una queratinización individual atípica de la capa de células de Malpigio que tienen un citoplasma altamente eosinofílico. Pueden tener leucoqueratosis de la lengua y mucosas orales. Estos pacientes presentan hiperhidrosis palmar y plantar, y hiperqueratosis simétrica focal.

Evolución: Pueden presentar lesiones verrugosas, cataratas y disqueratosis corneal. Se puede observar herpes simple oral, elevación del pene en suero, y un incremento de la excreción urinaria de hexoseamina e histidina. Pérdida temprana de dientes, alopecia, estatura baja, bajo peso mental.

Causa: Mutación autosómica dominante que en el tipo I, es en el gen 16 de la queratina (KR16; 148067), localizado en el cromosoma 17q12, o en el gen 6A de la queratina (KR6A) localizado en el cromosoma 12q. El tipo II es en el gen de la queratina 17 del cromosoma 17q. Por tanto no son alélicos.

Riesgo de repetición: 50% para la descendencia de los individuos afectados. Frecuencia: Se han documentado algunas genealogías con varios individuos afectados. Es más frecuente entre los Judíos.

Caso del ECEMC: 81-307
Hay más de 100 referencias sobre este problema.

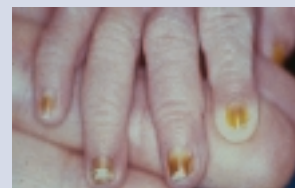


FIGURA 5
SÍNDROME DE SENTER (SÍNDROME DE KID)
(ERITROQUERATODERMA ICTIOSIFORME ATÍPICA CON SORDERA). OMIM: 242150

Criterios diagnósticos al nacimiento: Dermatitis eritematosa piel gruesa difusa con descamación en la primera semana de vida, con sordera neurológica grave. El diagnóstico puede ser difícil al nacimiento. El problema es una alteración de la cornificación, muy característica que se manifiesta como: a) Placas queratósicas fijadas. b) Queratodermia palmoplantar c) Hiperqueratosis generalizada con queratosis folicular en cualquier parte del cuerpo. Las placas queratósicas fijadas, frecuentemente con base eritematosa son más comunes en la cara y las extremidades dando apariencia de viejo con apariencia de onina.

Evolución: Alopecia, uñas hipoplásicas, dientes pequeños con caries. La queratosis progresiva puede producir problemas visuales.

Causa: Es desconocida. La mayoría de los casos son esporádicos. Se ha descrito alguna familia con varios hijos afectados y se ha sugerido que puede haber dos tipos, uno dominante y otro recesivo. Parece que en la forma dominante no hay afectación hepática, alteración del crecimiento ni retraso mental. Se especula con la posibilidad de que el gen se encuentre en el cromosoma 17q12.

Frecuencia: Se han descrito pocos casos.

Caso del ECEMC: 85-975



FIGURA 6
SÍNDROME PROTEUS. OMIM: 176920

Criterios diagnósticos al nacimiento: Lipomas congénitos, ocasionalmente con elementos de linfangiomas y hemangiomas, predominantemente subcutáneos en el cráneo y/o intracraneales. Malformaciones estructurales del sistema nervioso central (ectodérmico) en diferente espectro clínico con frecuente afectación ocular de diversos tipos. Megalencefalia retraso mental, convulsiones y otros hamartomas. Los hamartomas cutáneos dan lugar a asimetrías. El gigantismo parcial, secundario a la hipertrófia de tejidos blandos y óseos, de pies y manos, permite el diagnóstico del síndrome. Los grandes hamartomas de la planta de los pies, predominantemente lipomatosos, apoyan el diagnóstico. La existencia de nevus del tejido conectivo se considera patognomónica, aunque no se presenta en todos los casos.

Evolución: Desarrollo de tumores, hipercrecimiento. La revisión de algunos casos de este síndrome que tuvieron una muerte prematura, ha sugerido que tienen un mayor riesgo para trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

Causa: Es desconocida. Los casos son esporádicos. Se sugiere en varios cromosomas candidato para la localización del gen (1q? 10q?).

Frecuencia: No se conoce, pero es posible que sea mucho más frecuente de lo que parece, debido a que no se ha hecho el diagnóstico sobre todo en las formas menos graves.

Caso del ECEMC: 4-2137

Es posible que esté muy poco conocido y sea más frecuente. Hay más de 200 referencias en la literatura.



II.

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

CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE METODOLOGÍA BIOESTADÍSTICA: ACLARACIÓN SOBRE LOS TÉRMINOS PROPORCIONES, FRECUENCIAS RELATIVAS, PORCENTAJES Y RIESGOS RELATIVOS

L. Prieto¹, D. Prieto²

¹ Profesor de Bioestadística. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

² Profesor de Bioestadística. Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares.

Summary

Title: Basic concepts on biostatistical methodology: Clarification of the terms: Proportions, Relative Frequencies, Percentages and Relative Risks

In medical research, it is very common to report results in terms of proportions and relative risks (RR). Unfortunately, the researchers do not always interpret these figures correctly and, sometimes, the media publish erroneous information. By these reasons, in this article we used several examples to explain different concepts, and the real meaning when the value of a relative risk is expressed in form of percentage.

If we say that the exposition to a certain factor (let say smoking) increases the probability of getting a certain disease (i.e. lung cancer) in a 90%, the interpretation is frequently erroneous. What we are saying is that individuals exposed to tobacco have a risk of getting the disease (lung cancer) 1,9 times greater than those individuals not exposed to tobacco (Relative Risk = 1,9). That is, that the exposition to the study factor (tobacco) almost doubles the chances of getting the disease. Similarly, if we would like to express a relative risk of 4 in percentage, this should be expressed saying that the exposure to tobacco increases the probability to develop lung cancer of 400%.

Introducción

Con relativa frecuencia, la interpretación de los resultados en investigación medica se hace en una forma incorrecta, incluso por científicos de reconocido prestigio. Hace poco tiempo, en una entrevista realizada en televisión a un investigador, y en la que se estaba ofreciendo una información muy adecuada y útil del efecto del tabaco sobre la salud, se produjo la siguiente confusión por parte del investigador. Le preguntaron qué porcentaje de fumadores padecían cáncer de pulmón, y respondió que esa cifra no se conocía, pero se sabía que en los fumadores el riesgo para desarrollar cáncer de pulmón aumenta un 90% respecto a los no fumadores. Sin embargo, ese porcentaje no es correcto porque significaría que el tabaco multiplicaría solamente por 1,9 el riesgo de cáncer de pulmón, cuando la realidad es que el efecto es mucho mayor. Esa confusión se produce al pasar el valor del Riesgo Relativo (RR) a un porcentaje. Vamos a explicar este aspecto con ejemplos numéricos concretos para entender el error de la respuesta y sus causas. No obstante, antes debemos aclarar que la relación entre dos magnitudes se expresa típicamente como proporción o porcentaje. La proporción o frecuencia relativa es el “tanto

por uno”. Cuando esa relación es mayor de dos, lo más intuitivo es expresarla como “tanto por uno” y cuando es menos de dos suele ser más intuitivo expresarlo como “tanto por ciento” o tanto por mil o por diez mil...

Ejemplo de la expresión del Riesgo Relativo

Supongamos que se hace un estudio prospectivo para analizar la relación entre el tabaco y el cáncer de pulmón y cuantificar el riesgo. Los resultados son:

	Número	Con cáncer de pulmón	Proporción de enfermos Frecuencia Relativa o Riesgo Específico
Fumadores	30.000	1.200	$1.200/30.000=0,04$
No fumadores	50.000	500	$500/50.000=0,010$

Por tanto, como se muestra en la tabla de resultados, la proporción de enfermos en los fumadores se expresa como $1.200/30.000=0,040$ que, en esta forma, está representada en tanto por uno, y nos da la Frecuencia Relativa de en-

fermos entre los fumadores. Pero esta cifra la podemos dar también en porcentaje ($1.200/30.000 \times 100 = 4\%$), o en por mil ($1.200/30.000 \times 1000 = 40$).

Por otro lado, en los no fumadores, la proporción o Frecuencia Relativa es $= 0,010$ en tanto por uno, que en porcentaje es un 1% y en por mil es 10.

Para indicar la relación entre el tabaco y el cáncer de pulmón, simplemente dividimos la frecuencia relativa de enfermos que encontramos entre los fumadores en cualquiera de sus expresiones (tanto por uno, por ciento o por mil) por la frecuencia relativa observada en la población de no fumadores. Y en cualquiera de las expresiones que usemos nos dará un valor de 4 ($0,04/0,01 = 4$; $4/1 = 4$; $40/10 = 4$). Es decir, que la posibilidad (o riesgo) de tener cáncer de pulmón si se fuma, es cuatro veces mayor que el riesgo de tener cáncer de pulmón si no se fuma. Y esto es lo que se llama Riesgo Relativo (RR).

Pero este RR lo podemos expresar dando el porcentaje de fumadores con cáncer de pulmón y diciendo que es de 400% respecto al de los no fumadores. Por lo que el incremento para cáncer de pulmón que se produce en los fumadores en relación a los que no fuman, es de un 300%. Por tanto, si como se dijo en televisión, en los fumadores el riesgo aumenta un 90%, quiere decir que el RR del tabaco para cáncer de pulmón sería sólo de 1,9.

Si el RR obtenido hubiera sido de 1 (que indicaría que no existe relación entre el fumar y el cáncer de pulmón) y lo expresáramos en porcentaje, diríamos que en fumadores el riesgo es el 100% respecto al de no fumadores (o que no hay incremento del riesgo). Es decir, que encontramos la misma proporción de cáncer entre los fumadores y los no fumadores.

Veamos algunos otros ejemplos con distintos valores de RR que se prestan a expresiones equivocadas si se dan como porcentajes. Si dijéramos que en los fumadores el riesgo aumenta en un 40% respecto a los no fumadores, estaríamos indicando que el RR es 1.4. Pero si decimos que en los fumadores el riesgo aumenta en un 4% respecto a los no fumadores, estaremos diciendo que el RR es 1,04. Por el contrario, si hablamos de la magnitud que tiene un determinado RR y decimos que éste es de, por ejemplo, 20, al expresarlo

en porcentaje sería que en los fumadores el riesgo es un 2000% respecto a los no fumadores. Lo que significa que si en los no fumadores hay una frecuencia de enfermos de cáncer de pulmón de 10 por cada 1.000, entre los fumadores tendrían cáncer 200 por cada 1.000 ($10 \times 20 = 200$).

Ejemplos con valores de RR menores de la unidad

Supongamos ahora que en un estudio prospectivo analizamos la relación entre el ejercicio y el cáncer de pulmón y que los resultados son:

	Número	Con cáncer de pulmón	Proporción de enfermos (Frecuencia Relativa)
Sedentarios	50.000	500	$500/50.000 = 0,010$
Deportistas	20.000	40	$40/20.000 = 0,002$

La proporción o Frecuencia Relativa de padecer cáncer de pulmón en los sedentarios es $500/50.000 = 0,010$ en tanto por uno, en porcentaje es un 1% y en por mil es 10. Por el contrario, en los deportistas es $40/20.000 = 0,002 = 0,2\% = 2$ por mil.

Por consiguiente, el Riesgo Relativo es $0,002/0,010 = 2/10 = 0,2$ que en este caso lo podemos expresar también con de 1/5.

Lo más sencillo es decir que el ejercicio reduce el Riesgo a la quinta parte, pero es igualmente claro indicar que, en los deportistas, el riesgo es el 20% del de los no deportistas (sedentarios). Pero también lo podemos expresar como que el deporte reduce el riesgo de la enfermedad en un 80% ($100 - 20 = 80$).

Cuando la relación es menor que la unidad y no es una fracción sencilla, como "la quinta parte", "un tercio", etcétera, suele ser más claro expresarlo como porcentaje.

Tener claros estos aspectos es importante, porque muchas veces se traducen en los medios en cifras irreales que, en unas ocasiones despiertan una alarma innecesaria y, en otras, dan cierto grado de tranquilidad cuando no está justificada.

PORCENTAJE DE LA RECURRENCIA DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL (DTN) Y SUS FRECUENCIAS EN ESPAÑA: EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS MISMAS Y SU POSIBLES CAUSAS

M. L. Martínez-Frías^{1,2}, E. Bermejo¹, E. Rodríguez-Pinilla¹, A. Sanchis³

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

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

³ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

Summary

Title: Percentage of the recurrence of neural tube defects (NTD) and its frequencies in Spain: Evolution along the time, and their possible causes

We analysed the birth prevalence of the different types of neural tube defects (NTD) in Spain in four periods of time, as well as their recurrence in our population and their variation along the time and causes. We have used data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), with a total population of 1,703,322 births surveyed since 1980 till June 2001. After excluding those cases with syndromes of any etiology, and those with two different types of NTD, or the presence of discordant NTD in different sibs, a total of 937 infants with NTD were available for the present study.

Birth prevalence of all forms of NTD show diminishing trends since 1985, when the law allowing voluntary interruption of gestations (VIG) with congenital defects was passed in Spain (Table 1, and Graph 1). The tendency is more marked for anencephaly and encephalocele than for spina bifida (Table 2).

The recurrence (measured as pre-occurrence) has also decreased with time, being 3.33% for NTD (Table 3) in the basal period (1980–1985), and 3.14% for anencephaly, 5.71% for encephalocele, and 2.31% for spina bifida. However, since the year 1985, the recurrence of anencephaly and encephalocele was zero, while for spina bifida (Table 4) decreases in 99.77% in the following period (1986–1992), and 100% in the other two consecutive studied periods.

We also analysed the proportion of mothers of cases and controls who received folic acid supplementation at least during the first trimester of pregnancy. Although we started asking for pre-conceptual intake of folic acid since 1998, the question was included in the questionnaires in the year 2001. Based on those data, only 2 mothers of cases and 3 of controls, used the folic acid before the current pregnancy.

It is difficult to determine whether the decreases of the birth prevalence and recurrence figures are due to the impact of VIG or, in some degree, due to the periconceptual supplementation with folic acid. However, we consider that the group of mothers who have had a previous affected pregnancy, should constitute the group of population with a more adequate ingestion of folic acid. Nevertheless, the dramatic decrease of the recurrence in our population must be in part due to a secondary prevention produced by the VIG (which does not avoid the alteration of prenatal development) and, in part, to the primary prevention (which prevents the alteration of prenatal development) produced by the folic acid supplementation. In fact, the frequency of spina bifida, decreases “only” in a 56.95% in the last study period of time (Table 2), while its recurrence decreased in a 100%.

We consider that there is no reason for not prescribing the adequate doses of folic acid to all women planning pregnancy, or not informing women at childbearing age about the convenience of starting supplementation before getting pregnant. However, to be sure that the prevention reach to the whole population, including marginal groups, and those 50 and older, the Health Authorities of our country, should consider, as soon as possible, the necessity to fortify a generally used food like the flour. To paraphrase Oakley [2002], the opportunity to implement inexpensive passive population intervention to prevent severe human diseases come rarely, and fortification of flour is one of those rare opportunities.

Introducción

Los DTN constituyen un grupo de malformaciones que en cerca del 90% de los casos se presentan en forma aislada; es decir, en niños que no tienen otros defectos congénitos

[Bermejo y Martínez-Frías, 2001; Sanchis y Martínez-Frías, 2001]. Los DTN muestran una gran variabilidad en sus cifras de frecuencia en las diferentes poblaciones, y aunque tradicionalmente las mayores cifras se identificaban en el Reino Unido, hoy se conoce que México y una provin-

cia China tienen frecuencias similares si no superiores [ICBDMS, 1991; Moore y cols., 1997; Mutchinick y cols., 1999; Berry y cols., 1999]. Estas cifras han ido variando a lo largo del tiempo, sobre todo en los lugares de alta prevalencia [ICBDMS, 2001], debido a diferentes causas, siendo una de ellas las interrupciones voluntarias de embarazos (IVEs) afectados.

En nuestro país, según los datos del ECEMC [Bermejo y Martínez-Frías, 2001] durante el período comprendido entre 1980 y 1985, cuando no existía posibilidad legal de interrupción de la gestación, la frecuencia de DTN era de 1,06 por 1000 recién nacidos, que es nuestra frecuencia poblacional. Sin embargo, también de acuerdo con los datos del ECEMC, venimos constatando un descenso progresivo de la frecuencia de estos defectos al nacimiento a lo largo de los años [Martínez-Frías y Bermejo, 1995; Martínez-Frías y Sanchis, 1996; Bermejo y Martínez-Frías, 2001].

En cuanto a las causas, los DTN aislados se consideran multifactoriales, lo que supone que se producen por el efecto interactivo de múltiples genes (que confieren la susceptibilidad genética) en presencia de diferentes factores ambientales (denominados factores de riesgo). Debido a la susceptibilidad genética, las parejas que ya han tenido un embarazo afectado tienen más riesgo (estimado entre un 2 y un 5%) de tener otro embarazo también afectado (recurrencia), que las parejas que no han tenido ninguno (cuyo riesgo en nuestra población es cercano al 0,1%). Las cifras empíricas de recurrencia suelen variar también entre las distintas poblaciones. Sin embargo, desde que en Junio de 1991 se publicaran los resultados del "MRC Vitamin Study Research Group", se considera que la eficacia del ácido fólico para prevenir la recurrencia de DTN ha sido probada en forma concluyente [Oakley, 2002].

En este trabajo analizamos la magnitud de la recurrencia y de la frecuencia de DTN en nuestra población, así como si esa magnitud ha experimentado alguna variación a lo largo del tiempo y sus posibles causas.

Material y Métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC correspondientes al período comprendido entre Enero de 1980 y Junio de 2001. Durante este período se controlaron un total de 1.847.301 recién nacidos. De ellos, 31.604 presentaron uno o más defectos congénitos identificados durante los tres primeros días de vida. Del total de niños con DTN, hemos excluido los síndromes, y también aquellos casos en que el mismo niño presentaba dos defectos del tubo neural distintos. Estos fueron: seis casos de niños con anencefalia y espina bífida, y ocho casos de niños con encefalocele y espina bífida. Así mismo, excluimos un caso con anencefalia pe-

ro que tenía un hermano con espina bífida, ya que no podemos descartar que pudiera tratarse de alguno de los síndromes que presentan DTN [Martínez-Frías y cols., 1993; Martínez-Frías y cols., 1996]. Por tanto, quedaron para este estudio, un total de 937 niños con DTN no sindrómicos.

Con objeto de analizar la evolución temporal de las frecuencias, separamos los datos en cuatro períodos de tiempo. El primero corresponde a los años comprendidos entre 1980 y 1985. Este período tiene la característica de que en esos años no existía la posibilidad legal de la interrupción de la gestación en España, y aún no se había confirmado el efecto preventivo del ácido fólico. Por tanto, ese período es el que muestra las frecuencias poblacionales (basales) al nacimiento de los distintos defectos congénitos en nuestro país. La posibilidad de conocer esas frecuencias, permite medir el impacto de distintas acciones (como el del diagnóstico prenatal seguido de la IVE en una proporción de gestaciones de fetos afectados), en los períodos subsiguientes al de la aprobación de la ley en 1985. Por consiguiente, el resto del período de tiempo lo separamos en los siguientes grupos de años: 1986–1992; 1993–1997 y 1998–junio de 2001, en los que el total de nacimientos controlados no es muy diferente entre ellos.

Utilizando la frecuencia basal, calculamos cuál debería haber sido el número de casos con DTN que deberían haber nacido en cada período, si se hubiera mantenido la frecuencia del período basal. Este será el número esperado (E) para cada período. Dividiendo el número observado (O) en cada período, por su número esperado (E), obtenemos la magnitud de la reducción que se produjo en cada período.

El análisis de la recurrencia de hermanos afectados con DTN en nuestro medio, la realizamos considerando cuántos de los recién nacidos con DTN del ECEMC que estamos analizando, tenían un hermano anterior afectado con el mismo DTN. Es decir, lo que se llama cifra de preoccurrencia, que no se considera diferente de la recurrencia. Si dos hermanos afectados se encuentran registrados en el ECEMC, se consideró sólo el último registrado como propósito y el anterior como hermano afectado.

Resultados

En la Gráfica 1, se observa la frecuencia basal de los DTN (período 1980–1985), y el comportamiento de la cifra de frecuencia al nacimiento a lo largo del tiempo a partir de 1985, mostrando una tendencia decreciente que en el último período se cuantifica en una reducción del 77%.

En la Tabla 1, se muestran los números correspondientes a la Gráfica 1 con la frecuencia de DTN que hemos ob-

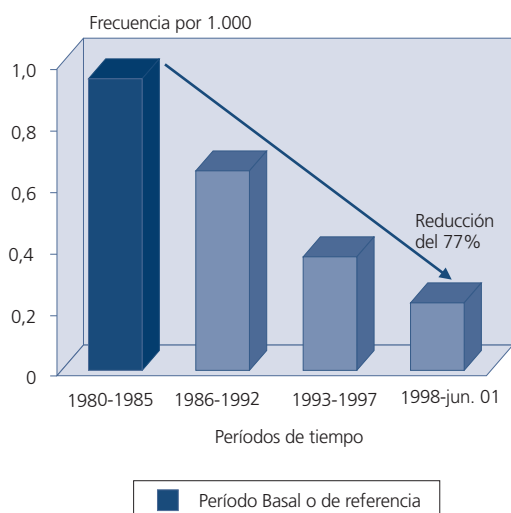
TABLA 1

FRECUENCIA DE DTN AL NACIMIENTO: EVOLUCIÓN TEMPORAL Y PORCENTAJE DE REDUCCIÓN ENTRE LOS RECIÉN NACIDOS

Períodos de Tiempo estudiados	Total de Recién Nacidos controlados	Total de recién nacidos Con DTN(*)		Número Esperado (E)	Observado/Esperado (O/E)	% Reducción
		Número	por 1.000			
1980 – 1985	409.555	390	0,95	–	–	–
1986 – 1992	484.722	301	0,62	460	0,65	35
1993 – 1997	450.525	168	0,37	428	0,39	61
1998 – junio 01	358.520	78	0,22	341	0,23	77

(*) Cuando dos hermanos afectados estaban incluidos en la base de datos del ECEMC, se excluyó el anterior para este cálculo total.
E= Número esperado; O= Número observado; O/E= Número observado partido por número esperado.

GRÁFICA 1
FRECUENCIA DE DTN EN CUATRO PERÍODOS DE TIEMPO



servado en cada uno de los cuatro períodos de tiempo estudiados. En la parte derecha de la tabla, mostramos cuál debería haber sido el número esperado (E) de casos con DTN que habrían nacido en cada período de tiempo si se hubiera mantenido la frecuencia basal. Con la relación entre el número obtenido y el esperado se calcula el porcentaje de reducción en cada período, cuyos valores se indican en la tabla.

En la Tabla 2, se presentan los números observados y los esperados en cada uno de los períodos de tiempo y para los tres tipos de DTN más frecuentes. En esta tabla se observa claramente que la anencefalia es el defecto del tubo neural que más drásticamente disminuye, seguida del encefalocele, que en el último período estudiado muestran reduccio-

nes del 94,16% y del 87,10% respectivamente. Sin embargo, la espina bífida presenta un descenso mucho menor, ya que en el último período la magnitud de la reducción de su frecuencia entre los recién nacidos es del 57,62%.

La Tabla 3, indica la frecuencia de la recurrencia de hermanos afectados con DTN en nuestro medio, medida como cifra de preoccurrencia. La frecuencia de la recurrencia de DTN en nuestro país, que es la observada en el período basal, se cuantifica en un 3,33%. Sin embargo, ésta muestra una reducción de un 90% en el siguiente período de tiempo y del 100% en los otros dos períodos siguientes.

Cuando analizamos la recurrencia por tipo de DTN, encontramos que la anencefalia tiene una cifra basal de 3,41%, y el encefalocele de 5,71% pero, a partir de 1985, la bajada de la recurrencia es del 100% en ambos defectos. La Tabla 4 muestra que la repetición de espina bífida en los hermanos anteriores al propósito, es de 2,31% en el período de referencia, y que en el período de tiempo inmediatamente posterior se reduce en un 99,77% y en el 100% en los otros dos períodos siguientes (Gráfica 2).

La Tabla 5, muestra cómo ha sido el consumo de ácido fólico durante el primer trimestre de la gestación, tanto en las madres de los niños con espina bífida, como en las de sus controles a lo largo de los períodos de tiempo estudiados. Sin embargo, no sabemos cuántas de las madres utilizaron el ácido fólico pre-concepcional, ya que sólo en el año 2001 se incluyó esa pregunta en los protocolos de recogida de datos del ECEMC, aunque veníamos intentando obtener esta información desde 1998. No obstante, en la tabla se observa que las madres que lo tomaron desde antes del embarazo en el último período son muy pocas. Las diferencias entre la proporción de madres de los casos y las de los controles que tomaron ácido fólico durante el primer trimestre del embarazo, no son estadísticamente significativas.

TABLA 2

FRECUENCIA DE ANENCEFALIA, ESPINA BÍFIDA Y ENCEFALOCELE AL NACIMIENTO: EVOLUCIÓN TEMPORAL Y PORCENTAJE DE REDUCCIÓN ENTRE LOS RECIÉN NACIDOS (*)

Periodos de Tiempo estudiados	Anencefalia				Espina Bífida				Encefalocele			
	Nº		%		Nº		%		Nº		%	
	O	E	O/E	reducción	O	E	O/E	reducción	O	E	O/E	reducción
1980 – 1985	176	–	–	–	173	–	–	–	35	–	–	–
1986 – 1992	81	208	0,39	61,06	190	204	0,93	6,86	30	41	0,73	26,83
1993 – 1997	35	194	0,18	81,96	113	198	0,57	42,93	19	38	0,50	50.–
1998 – junio 01	9	154	0,06	94,16	64	151	0,42	57,62	4	31	0,13	87,10

O = Observado; E = Número esperado; O/E = Número observado partido por el esperado.

(*) En los casos incluidos en esta tabla, se han excluido los niños con dos tipos de DTN en el mismo niño, y los que tenían hermanos discordantes en el tipo de DTN.

TABLA 3

RECURRENCIA DE DTN AL NACIMIENTO: EVOLUCIÓN TEMPORAL Y PORCENTAJE DE REDUCCIÓN ENTRE LOS RECIÉN NACIDOS

Periodos de Tiempo estudiados	Total de niños con DTN	Total de casos con DTN que tienen hermanos afectados		Número Esperado (E)	O/E	% de reducción
		Número	%			
1980 – 1985	390	13	3,33	–	–	–
1986 – 1992	301	1	0,33	10.–	0,1	90
1993 – 1997	168	0	–	5,6	–	100
1998 – junio 01	78	0	–	2,6	–	100

O = Observado; E = Número esperado; O/E = Número observado partido por el esperado.

Discusión

En este trabajo hemos podido constatar que desde que en nuestro país se aprobó la ley que permite la interrupción voluntaria del embarazo en tres supuestos, siendo uno de ellos por defectos congénitos en el feto, se ha producido un descenso progresivo y continuo de la frecuencia de DTN entre los recién nacidos. Así, en el último periodo de tiempo analizado, que comprende desde el año 1998 hasta junio del año 2001, el porcentaje de la reducción de DTN al nacimiento es del 77%. Sin embargo, esta reducción no es la misma en todos los tipos de DTN. De hecho, como se muestra en este trabajo, la anencefalia y el encefalocele se han reducido en un 94,16%, y un 87,10%, respectivamente, mientras que la espina bífida lo ha hecho sólo en un 56,95%. La tendencia de disminución de recién nacidos con DTN a lo largo del tiempo, ya la hemos mostrado en trabajos previos [Martínez-Frías y Bermejo, 1995; Martínez-Frías y Sanchis, 1996; Martínez-Frías y cols., 2000; Bermejo y Martínez-Frías, 2001], así como que las tendencias para anencefalia y encefalocele, eran más pronunciadas que la de la espina bífida, pero no habíamos cuantificado la magnitud de esos descensos. En esos trabajos previos considerábamos que la mayor facilidad de detección prenatal

GRÁFICA 2
FRECUENCIA DE HERMANOS AFECTADOS CON ESPINA BÍFIDA Y PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DE LA RECURRENCIA POR PERÍODOS DE TIEMPO

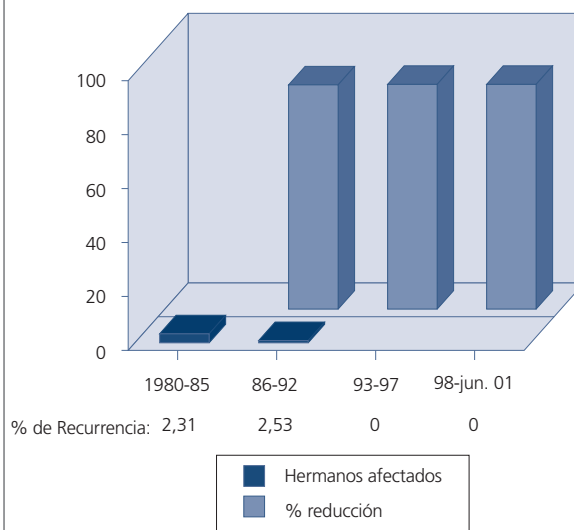


TABLA 4

RECURRENCIA DE ESPINA BÍFIDA AL NACIMIENTO: EVOLUCIÓN TEMPORAL Y PORCENTAJE DE REDUCCIÓN ENTRE LOS RECIÉN NACIDOS

Períodos de Tiempo estudiados	Total de Niños Espina bífida	Total de casos con espina bífida que tienen hermanos afectados		Número Esperado (E)	O/E	% de reducción
		Número	%			
1980 – 1985	173	4	2,31	–	–	–
1986 – 1992	190	1	0,53	4,4	0,23	99,77
1993 – 1997	113	0	–	2,6	–	100.–
1998 – junio 01	64	0	–	1,5	–	100.–

O = Observado; E = Número esperado; O/E = Número observado partido por el esperado.

TABLA 5

PORCENTAJE DE MADRES DE LOS NIÑOS CON ESPINA BÍFIDA Y DE MADRES DE LOS CONTROLES, QUE TOMARON ÁCIDO FÓLICO DURANTE, AL MENOS, EL 1^{ER} TRIMESTRE DEL EMBARAZO: EVOLUCIÓN DE ESA CIFRA A LO LARGO DEL TIEMPO

Períodos de Tiempo estudiados	Niños con ESPINA BÍFIDA			CONTROLES		
	Número	Ácido Fólico 1 ^{er} trimestre		Número	Ácido Fólico 1 ^{er} trimestre	
		Nº	%		Nº	%
1980 – 1985	173	0	–	157	0	–
1986 – 1992	190	4	2,11	175	3	1,71
1993 – 1997	113	15	13,27	97	18	18,56
1998 – junio 01	64	32	50.– (a)	56	33	58,93 (b)

(a) Sólo 2 (6,25%) madres de los casos tomaron el AF pregestacional sobre datos del año 2001.

(b) Sólo 3 (9,09%) madres de controles tomaron el AF pregestacional sobre datos del año 2001.

de la anencefalia y el hecho de que fuera una malformación congénita incompatible con la vida, eran las causas de que este defecto mostrara un mayor impacto del diagnóstico prenatal a lo largo del tiempo. Y aunque era posible que una parte de la disminución de recién nacidos con DTN a partir de 1991, fuera debida a la prevención primaria producida por la ingestión de ácido fólico, creíamos que ese efecto debía ser extremadamente pequeño. Esta creencia se basaba, sobre todo, en nuestra experiencia tanto con el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE), como con el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE). En estos servicios constatamos que aunque cada vez son más las mujeres que toman ácido fólico, son aún muy pocas las que lo utilizan desde antes de la concepción y de una forma adecuada. La razón que se ha esgrimido por ciertos autores [Fabre y cols., 2001], es que la mayoría de las mujeres no planifican sus embarazos y, cuando llegan al médico, ya están embarazadas. Y aunque esto es cierto, no son tan pocas las que lo planifican. En los datos del ECEMC, que incluyen la pregunta de si el embarazo fue planificado, el 61% de las madres de los controles nacidos en el período 1986–1992, reconocieron haber pla-

nificado el embarazo. Durante el último período, 1998–junio de 2001, el porcentaje es ya del 82%.

No obstante, planificar el embarazo no implica automáticamente la ingestión de ácido fólico desde antes de la gestación, como ha sido también observado en otros países y tras importantes campañas de información y educación de la población [Raats y cols., 1998; de Walle y de Jong-van den Berg, 2002]. Sin embargo, en nuestro medio, esa situación no se debe siempre a que las mujeres no acudan al médico antes de estar embarazadas o a su falta de información. Aún hay médicos que no sólo no están recomendando la ingestión de ácido fólico en mujeres que están planificando el embarazo, sino que no aceptan que esa medicación suponga una medida preventiva, o lo hacen siguiendo pautas erróneas; incluso, contradictorias para la población [Fabre y cols., 2001].

En un trabajo publicado este mismo año por Oakley (en el que considera que el estudio del “MRC Vitamin Study Research Group” publicado en The Lancet en 1991, es merecedor del Premio Nobel), hace una revisión de la situación

en el mundo, en la que critica la inercia en la utilización del ácido fólico y la no fortificación de las harinas, sobre todo en Europa. Su crítica se debe no sólo por el potencial efecto preventivo del ácido fólico para DTN y otros defectos congénitos, sino por el efecto preventivo para la enfermedad cardiovascular y, muy posiblemente, para el cáncer de colon. Este autor pregunta ¿cómo podrá alguien justificar éticamente los casos de espina bífida y las muertes de las personas mayores de 50 años que ocurran cuando podrían haberse prevenido? Finaliza el trabajo considerando que *“los gobernantes que no han hecho nada para estar seguros de que en todos los centros en los que se realiza el procesamiento del grano, lo fortifiquen con suficiente ácido fólico, están actuando irresponsablemente. Ellos están realizando una mala práctica para la Salud Pública”*.

En nuestro país, es aún necesario insistir en que, en la actualidad, las pautas aceptadas por toda la comunidad científica internacional para la suplementación con ácido fólico, son: ingerir diariamente 0,4 mg de ácido fólico si no se tienen antecedentes de DTN en otros embarazos, y 4 mg si ya se tuvo un embarazo afectado, desde que se decide abandonar el método anticonceptivo (pero antes de abandonarlo), o desde un mes antes de iniciar las relaciones sexuales. Y aunque recientemente se ha sugerido que con más dosis de ácido fólico se reduciría más la ocurrencia [Wald y cols., 2001], esto no deja de ser una sugerencia basada en un modelo matemático que no ha sido confirmada empíricamente.

Una consideración que podemos hacer con relación a la situación de nuestro país, es que si hay un grupo de mujeres que puede estar tomando ácido fólico adecuadamente, ése debe ser el de aquéllas que ya han tenido un hijo afectado. Por ello, hemos analizado la evolución de la recurrencia en este grupo de mujeres. Así, las cifras empíricas de la recurrencia en nuestro país para los tres tipos de DTN (2,31% para espina bífida, 3,41% para anencefalia y 5,71% para encefalocele), son porcentajes que están dentro de las cifras generales de recurrencia para defectos multifactoriales. No es de extrañar que el encefalocele muestre una recurrencia más alta, porque es el DTN que más se presenta asociado a otros defectos congénitos y más se relaciona con variables que apoyan un origen genético [Sanchis y Martínez-Frías, en prensa]. Al cuantificar cuál ha sido la reducción de la recurrencia global de DTN, ésta fue de un 90% en el período inmediatamente siguiente al de la aprobación de la ley que permite el aborto por malformaciones. No obstante, y como hemos mostrado en las tablas, en los tres tipos de DTN se ha producido un descenso del 100% a partir del período que incluye el año 1991, en que se publicó el trabajo del “estudio del MRC”. Sin embargo, estos resultados no permiten concluir que el efecto se deba al ácido fólico, porque este grupo de madres, también puede estar sometido a un mayor control para efectuar un diagnóstico prenatal. De

hecho, la pregunta sobre si la ingestión de ácido fólico se hizo desde antes del embarazo se introdujo en los protocolos del ECEMC en el año 2001 y, aunque desde 1998 se trataba de obtener este dato, no se había normalizado su obtención. Como se muestra en la tabla 5, nos consta que en el último período de tiempo, sólo dos madres de los casos con espina bífida y tres de los controles, tomaron el ácido fólico desde antes del embarazo. Es de destacar también, que entre las madres de los niños con espina bífida, planificaron el embarazo un 71% en el período 1986–1992, y un 63% en el último período, que es un porcentaje menor del que antes comentamos para las madres de los controles.

A pesar de todas las dificultades para medir el impacto preventivo del ácido fólico independientemente del de las IVEs, podemos aceptar que es muy posible que las madres que ya han tenido un embarazo/niño afectado, tomen el ácido fólico en una forma más adecuada que las que no tienen esos antecedentes. Por tanto, sería de esperar que el efecto preventivo del ácido fólico sea más importante en este colectivo de madres. De hecho, la espina bífida se redujo “sólo” un 56,95% en el último período (Tabla 2), mientras que la recurrencia lo hace en el 100% de los casos.

En conclusión, creemos que no se deberían escatimar esfuerzos en difundir en forma adecuada una medida tan sencilla que tiene un efecto tan importante, no sólo porque es muy rentable económicamente, sino porque evita el sufrimiento. No podemos conformarnos con el hecho de que hoy tenemos la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal y la subsiguiente IVE. Aunque el diagnóstico prenatal es un derecho de la población a la que se le debe ofrecer, la decisión de interrumpir o no la gestación (que corresponde exclusivamente a la pareja) es muy difícil y dolorosa, y la prevención que la IVE produce es una prevención secundaria, ya que no se evita que el defecto se produzca en el embrión. Por el contrario, la suplementación con bajas dosis de ácido fólico, debería ser considerada como una medida de Salud Pública de primer orden, porque cumple todas las características para serlo: evita que se produzca el defecto en un alto porcentaje de niños (prevención primaria), evita el sufrimiento, aumenta la calidad de vida de los individuos, el producto a utilizar es muy barato y, por su efecto, es altamente rentable desde el punto de vista económico. Eso sin considerar otros potenciales efectos beneficiosos para la salud de la población, como expone Oakley [2002] en su artículo. Por tanto, no existe justificación alguna, no ya para no prescribir las dosis hoy día aceptadas de ácido fólico a toda mujer que planifica un embarazo, sino para no informar a las mujeres en edad reproductiva que deben ingerirlo desde antes de estar embarazadas. Esto, sin entrar a discutir la necesidad de que la Administración Sanitaria del Estado junto con las Administraciones Sanitarias de las Comunidades Autónomas, deberían estudiar urgentemente la posibilidad de suplementar la harina con dosis adecuadas de áci-

do fólico, para reducir los niveles plasmáticos de homocisteína de la población, como está siendo sugerido por diferentes comités incluso europeos [Graham *et al.*, 1997; Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition (COMA), 2000; Oakley, 2002]. Parafraseando a Oakley [2002], esta es una de esas pocas ocasiones que se presentan en las que una medida tan sencilla y poco costosa, tendría un efecto tan beneficioso sobre la salud de la población. No hacerlo, implica una mala práctica de Salud Pública.

Referencias

- Barry RJ, Li Z, Erickson JD, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong L-YC, Gindler J, Hong S-X, Correa A (1999): Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-US collaborative project for neural tube defect prevention. *N Eng J Med* 341: 1485-1490.
- Bermejo Sánchez E, Martínez-Frías ML (2001): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 21 años (período 1980-2000). *Bol ECEMC, Rev Dismorf Epidemiol* IV, 6: 47-120.
- Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition (COMA) Policy (2000): Folic acid and the prevention of disease. Report of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy Reports on Health and Social Subjects. 50. London: The Stationery Office. Págs. 1-101.
- De Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW (2002): Insufficient folic acid intake in the Netherlands: GAT about the future? *Teratology* 66: 40-43.
- Fabre E, Gallo M, Lou AC, Juste G, Romero MS, Blasco C, *et al.* (2001): Efecto del ácido levofolinico sobre las concentraciones de homocisteína plasmática en la mujer joven y sana en la consulta pregestacional. *Med Clin (Barc)* 117: 211-215.
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström Le, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GHJ, Sheahan RG, Israelsson B, Ulter-waal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witterman J, Rub-ba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk Hw, Luis ACS, Parrot-Rou-laud FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Medrano MJ Candito M, Evans AE, Andria G (1997): Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concert Action Project. *JAMA* 277:1775-1781.
- ICBDMS (1991): Congenital Malformations Worldwide. A report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Ed Elseviere. Amsterdam.
- International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (2001): Annual Report 2001. International Center for Birth Defects, Rome.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Urioste M, Egüés J, López Soler JA (1993): Short rib-polydactyly síndrome (SRPS) with anencephaly and other central nervous system anomalies: A new type of SRPS or a more severe expresión of a known SRPS entity? *Am J Med Genet* 47: 782-787.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E (1995): Impacto del diagnóstico prenatal sobre la frecuencia al nacimiento de los defectos del tubo neural en España. *Prog Diag Pren* 7: 397-406.
- Martínez-Frías ML, Félix Rodríguez V, Hernández Ramón F, Martín Bermejo M, López Soler JA, Ayala Garcés A, Bermejo Sánchez E, Rodríguez-Pinilla E (1996): Síndromes con defectos del tubo neural: Análisis epidemiológico en España. *An Esp Pediatr* 45: 276-280.
- Martínez-Frías ML, Sanchis A (1996): Teoría de los múltiples puntos de cierre del tubo neural. Tipos y análisis de las frecuencias de los defectos de los diferentes puntos de cierre. *Prog Diag Pren* 8: 161-172.
- 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. *Prog Obstet Ginecol* 43: 403-409.
- MRC Vitamin Study Research Group (1991): Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 338: 131-137.
- Moore CA, Li S, Li Z, Hong SX, Gu HQ, Berry RJ, Mulinare J, Erickson JD (1997): Elevated rates of severe neural tube defects in a high-prevalence area in northern China. *Am J Med Genet* 73: 113-118.
- Mutchinick OM, López MA, Luna L, Waxman J, Babinsky VE (1999): High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in México: a country with a very high prevalence of neural tube defects. *Mol Genet Metabol* 68: 461-467.
- Oakley PG (2002): Commentary on de Walle and de Jong-van den Berg. Inertia on folic acid fortification: Public Health malpractice. *Teratology* 66: 44-54.
- Raats M, Thorpe L, Hurren C, Elliott K (1998): Changing preconception: The HEA folic acid campaign, 1995-1998. London: Health Education Authority 2. (Citado por Oakley, 2002)
- Sanchis Calvo A, Martínez-Frías ML (2001): Estudio clínico epidemiológico de los defectos del tubo neural clasificados por los cinco puntos de cierre del mismo. *An Esp Pediatr* 54: 165-173.
- Sanchis Calvo A, Martínez-Frías ML (aceptado para publicar): Estudio epidemiológico de los defectos del tubo neural clasificados por los cinco puntos de cierre del mismo. *An Esp Pediatr*.
- Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS (2001): Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 358: 2069-2073.

DEFECTOS CONGÉNITOS OCULARES: ALGUNOS ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

E. Bermejo¹, 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: Congenital ocular anomalies: Some clinical and epidemiological aspects

We used data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), to analyse some clinical and epidemiological aspects of congenital ocular defects. During the study period (April 76 to March 2000) and after excluding infants with Down syndrome (because all of them had epicanthal folds), a total of 1,257 had ocular defects, for a birth prevalence of 7,5 per 10,000 liveborn infants. This figure is similar to that observed by other authors. Microphthalmia is the most frequent ocular defect identified in the ECEMC data base (1,56 per 10,000). The frequency distribution of the ocular anomalies has been quite stable along time.

Regarding the distribution by clinical presentation of ocular defects, the most frequent group is that of infants with multiple congenital anomalies (51,63%), followed by those with syndromes (33,97%).

In relation to the etiological distribution of the ocular defects, we observed that these defects can be caused by environmental agents (3,74%), or genetic disorders. These last ones can be of monogenic origin (15,83%) of any type of inheritance, or caused by different types of chromosomal anomalies.

Taking into account all these observations, some guidances could be delineated with respect to infants with congenital ocular defects. A careful examination searching for other associated anomalies must be performed, particularly of the central nervous system (CNS). On the other hand, after excluding the possibility that the defects could have been caused by an environmental factor, a chromosomal study with high resolution (850 bands) techniques has to be done, as well as FISH techniques if indicated, together with a complete family history. All these data together with the early detection of the ocular and other anomalies, are important for treatment and prognosis of the affected patients and to give counselling to the family. Moreover, in infants with CNS anomalies, an ophthalmologic examination should be mandatory and vice versa.

Based in the results of our population, we consider extremely important to inform the population about the harmful effects of alcohol drinking during pregnancy, vaccinations and other preventive measures with respect to some infections during gestation.

Introducción

Los defectos congénitos de los ojos, aun cuando son de las alteraciones del desarrollo menos frecuentes, constituyen un problema sanitario y social porque, si no se presentan asociados a otros defectos congénitos graves en el recién nacido, no son letales y pueden producir una importante discapacidad en las personas afectadas. Debido a la baja frecuencia de la mayoría de los defectos oculares y a la dificultad que existe para su diagnóstico en recién nacidos, son muy escasos los trabajos publicados sobre su epidemiología y etiología [Stoll y cols., 1992; Clementi y cols., 1993; Bermejo y Martínez-Frías, 1998]. Además, no se ha generalizado la pauta de realizar un examen oftalmológico a todos los niños que presenten malformaciones congénitas.

En este trabajo, vamos a mostrar los aspectos clínicos y epidemiológicos básicos de los defectos oculares identificados al nacimiento en los datos del ECEMC.

Material y Métodos

Para el análisis, hemos utilizado los datos sobre recién nacidos vivos del ECEMC correspondientes al período comprendido entre Abril de 1976 y Marzo de 2000. Durante ese tiempo, el total de recién nacidos vivos (RNV) controlados ha sido de 1.675.242, de los cuales 29.003 (1,73%) presentaron defectos congénitos detectados durante los tres primeros días de vida. Entre los niños malformados, 3.090 (18,45 por 10.000) presentaron anomalías oculares de cualquier tipo, incluyendo las estructuras asociadas de los ojos. Excluimos los niños con síndrome de Down porque al ser un grupo tan numeroso y al tener todos ellos epicanthus, alteraban los resultados. Por tanto, la muestra de niños que estudiamos, quedó en 1.257 recién nacidos vivos con defectos oculares tanto mayores como menores (7,5 por 10.000 RNV).

Resultados

En la Tabla 1 mostramos el número de niños que presentaban alguno de los diferentes tipos de defectos oculares y su frecuencia por cada 100.000 recién nacidos vivos. Los defectos los hemos clasificado en una serie de grupos establecidos con criterios anatómicos sencillos. Es de destacar que, de entre todos los tipos de anomalías de los ojos, la microftalmía es la más frecuentemente identificada al nacimiento (1,56 por 10.000 RNV). No obstante, hay que tener en cuenta que para muchos de los defectos mostrados en la Tabla 1, las cifras de prevalencia deben ser consideradas como estimaciones mínimas, puesto que algunas de estas anomalías se detectan mejor en edades más avanzadas. Por otra parte, dado que en el año 1985 se aprobó la ley por la que dejó de ser punible el aborto por defectos congénitos (entre otros supuestos), a partir de dicho año la frecuencia al nacimiento para algunos defectos puede ser inferior, debido a la interrupción voluntaria del embarazo tras el diagnóstico prenatal. Esta detección prenatal podría ser efectiva para alteraciones oculares muy graves pero, sobre todo, en aquellos niños que, junto a los defectos oculares, presenten otros defectos que sean más fácilmente identificables ecográficamente, como ocurre en niños polimalformados sean o no síndromes.

La distribución de la frecuencia de anomalías oculares a lo largo del tiempo es estable y, aunque en los últimos años ha iniciado una tendencia decreciente (por los motivos que acabamos de comentar), no llega a alcanzar el nivel de significación estadística.

En cuanto a la distribución por tipo de presentación clínica, la Gráfica 1, muestra que la mayor frecuencia se observa en niños polimalformados, seguida por la de los síndromes. En la Gráfica 2, se expone la distribución de los defectos oculares por causas. Las anomalías de ojos de causa genética muestran una frecuencia similar a las de causa cromosómica, teniendo en cuenta que se ha excluido el síndrome de Down. Este es un síndrome que, aparte de las anomalías menores en la estructura del ojo, suelen tener con frecuencia otras alteraciones y, casi en el 100%, defectos visuales. Por otra parte, es de destacar que en un 3,74% los defectos oculares fueron producidos por un factor ambiental.

Al analizar los distintos tipos de causas, observamos anomalías de ojos en prácticamente cualquier tipo de alteración cromosómica, afecte al número de los cromosomas o a su estructura. Entre los síndromes autosómicos dominantes, encontramos malformaciones oculares en 27 síndromes diferentes, así como en 25 síndromes recesivos distintos. También las identificamos en ocho tipos de síndromes ligados al X (en forma dominante o recesiva), y en 26 síndromes distintos incluidos en otras etiologías génicas (genes contiguos-microdelección, secuencias repetitivas de

ADN...). Por último, se identificaron alteraciones de ojos en ocho síndromes bien definidos pero cuya etiología no se conoce (síndrome de Piepkorn, pseudotrisomía 13, Klippel-Trenaunay...). Estos resultados no son extraños, ya que la mayoría de estos síndromes tienen además graves defectos del sistema nervioso central. Si observamos la Gráfica 3, entre los recién nacidos con anomalías de ojos, el 30,98% tenían anomalías del SNC, mientras que entre los niños con defectos del SNC, el 13,93% tenían alguna anomalía de ojos. Sin embargo, hemos de tener presente, que esos porcentajes son estimaciones mínimas, ya que no siempre se efectúa un análisis oftalmológico al nacimiento en todos los niños con defectos del SNC, y viceversa.

Dado el especial interés preventivo que puede tener la identificación de factores ambientales causantes de estas patologías, en la Tabla 2 mostramos los tipos de embriofetopatías en las que se identificaron defectos oculares. Es muy llamativo que la mayor cantidad de casos con anomalías de ojos atribuibles al efecto de un factor ambiental, se encuentre en el grupo producido por la ingestión materna de bebidas alcohólicas a altas dosis (un factor que es totalmente prevenible), y que representa el 32,56% del total de embriofetopatías. También resulta llamativo que le siga en frecuencia la embriofetopatía por rubéola materna, otro factor también prevenible mediante la vacunación antes del embarazo en las mujeres no inmunizadas.

Discusión y conclusiones

Tal y como ya indicamos en un trabajo previo [Bermejo y Martínez-Frías, 1998], la prevalencia global de anomalías oculares registrada en el ECEMC es similar a la observada por otros autores [ICBDMS, 1991]. Si bien hay que tener en cuenta que algunos de los defectos oculares pueden ser difíciles de detectar durante los tres primeros días de vida, que es el período de detección del ECEMC, sobre todo en niños sin otros defectos congénitos. Así pues, las diferencias que se pueden observar entre algunos estudios, pueden ser debidas a que sean diferentes los períodos de detección de los defectos congénitos oculares.

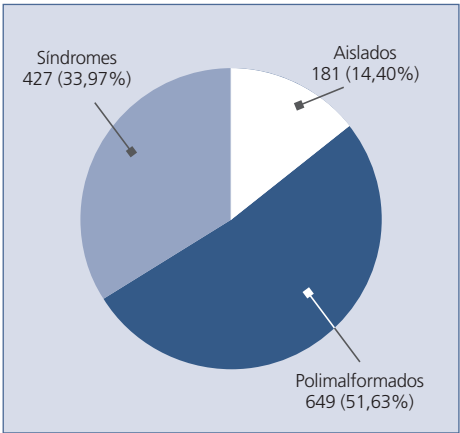
En cuanto a la microftalmía en concreto, que es el defecto más frecuente en nuestros datos (1,56 por 10.000, Tabla 1), su prevalencia en el ECEMC es similar, aunque algo superior a la publicada por el EUROCAT Working Group [1995] que es de 1,3 por 10.000, y la publicada por Clementi y cols. [1993], de 0,8 por 10.000. Sin embargo, es inferior a la publicada por Goravalingappa y Nashi [1979] que era de 4,17 por 10.000, pero ésta se calculó en una población muy pequeña de nacimientos. Aunque las diferencias pueden ser debidas a cuestiones metodológicas, no es posible excluir que sean atribuibles, al menos en parte, a una distribución diferente de los distintos agentes causales en

TABLA 1

PREVALENCIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS OCULARES EN RECIÉN NACIDOS VIVOS

TIPO DE DEFECTO	RECIÉN NACIDOS VIVOS	
	Nº	Por 100.000
Alteraciones generales de los globos oculares	341	20,36
Anoftalmia.....	53	3,16
Microftalmía	262	15,64
Glaucoma, buftalmia, hidroftalmos.....	34	0,03
Alteraciones de la conjuntiva.....	1	0,06
Mancha Bitot	1	0,06
Alteraciones de la córnea	93	5,55
Opacidad corneal.....	50	2,98
Leucoma corneal.....	9	0,54
Esclerocórnea.....	5	0,30
Queratoglobos	1	0,06
Megalocórnea.....	11	0,66
Microcórnea	8	0,48
Dermoides epibulbares.....	16	0,96
Hernia corneal	1	0,06
Alteraciones de la esclerótica	27	1,61
Escleróticas azules	27	1,61
Alteraciones de la cámara anterior	4	0,24
Anomalia de Peters	3	0,18
Anomalia de Rieger.....	1	0,06
Alteraciones del iris	70	4,18
Aniridia.....	7	0,42
Hipoplasia de iris.....	4	0,24
Coloboma de iris.....	55	3,28
Heterocromía del iris.....	2	0,12
Manchas Brushfield.....	3	0,18
Alteraciones de la pupila	2	0,12
Agnesia de pupila	1	0,06
Microcoria	1	0,06
Alteraciones del cristalino.....	101	6,03
Catarata	98	5,85
Agnesia de cristalino	3	0,18
Ectopia lentis	1	0,06
Alteraciones del vítreo.....	6	0,36
Persistencia del vítreo primitivo	6	0,36
Alteraciones de la retina	45	2,69
Coloboma de retina/coroides	31	1,85
Displasia de retina.....	4	0,24
Coriorretinitis.....	1	0,06
Atrofia coriorretiniana.....	6	0,36
Retinitis pigmentosa	1	0,06
Hipopigmentación del fondo de ojo	5	0,30
Alteraciones del nervio óptico	15	0,90
Agnesia o hipoplasia del nervio óptico.....	12	0,72
Coloboma del nervio óptico	3	0,18
Alteraciones generales de la función visual	33	1,97
Ceguera.....	2	0,12
Miopía	7	0,42
Estrabismo	22	1,31
Nistagmus.....	5	0,30
Otras alteraciones generales de los ojos	542	32,35
Ciclopi	8	0,48
Enoftalmos	21	1,25
Exoftalmos.....	76	4,54
Ectropion	8	0,48
Hipertelorismo	377	22,50
Hipotelorismo	59	3,52
Defectos no especificados	24	1,43

GRÁFICA 1
DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS VIVOS
CON ANOMALÍAS OCULARES POR TIPO
DE PRESENTACIÓN CLÍNICA, EXCLUYENDO
SÍNDROME DE DOWN (N=1257)



GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS VIVOS
CON ANOMALÍAS OCULARES POR CAUSA,
EXCLUYENDO SÍNDROME DE DOWN

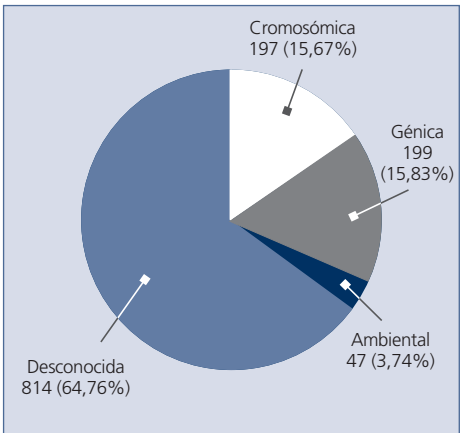


TABLA 2

ANOMALÍAS OCULARES OBSERVADAS EN NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS DE CAUSA AMBIENTAL

TIPOS DE SÍNDROMES	NÚMERO DE CASOS Y	%
Embriofetopatía por alcohol	14	3,56
Embriofetopatía por rubéola	8	18,60
Embriofetopatía por anticonvulsivantes en politerapia	3	6,98
Embriofetopatía por ácido valproico	3	6,98
Embriofetopatía por diabetes crónica materna	3	6,98
Embriofetopatía por diabetes gestacional.....	2	4,65
Embriofetopatía por toxoplasma	2	4,65
Embriofetopatía por carbamazepina	2	4,65
Embriofetopatía por fenobarbital y/o primidona	1	2,33
Embriofetopatía por tratamientos correlativos con ácido valproico y fenobarbital	1	2,33
Embriofetopatía por difenilhidantoína	1	2,33
Embriofetopatía por varicela	1	2,33
Embriofetopatía por mezcla de alcohol y drogas	1	2,33
Embriofetopatía por infección connatal no determinada	1	2,33

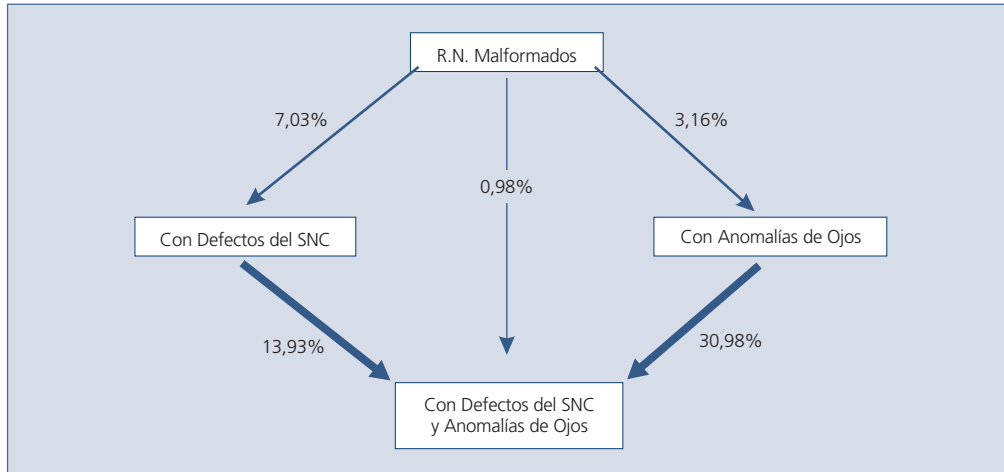
cada población. Por otra parte, el hecho de que la frecuencia que observamos en nuestros datos para alguno de los defectos, pueda ser superior a la encontrada en otros estudios, podría también ser debido a que en el ECEMC, la descripción de las anomalías congénitas presentes en cada niño, es muy exhaustiva y detallada.

A la vista de estos resultados, quedan claros varios hechos: Primero, que las anomalías oculares tienden a presentarse en cuadros polimalformativos, sean sindrómicos o no. Segundo, que son defectos congénitos etiológicamente

muy heterogéneos. Tercero, que una gran proporción de casos afectados por efecto de factores ambientales son, en la actualidad, totalmente prevenibles.

Teniendo en cuenta estos aspectos, a todo recién nacido con malformaciones múltiples y defectos oculares, en primer lugar se le debe hacer un estudio cromosómico de alta resolución (850 bandas) y, en su caso, aplicar las técnicas de citogenética molecular que estén indicadas. Una vez excluida la posibilidad de que los defectos pudieran haber sido producidos por anomalías cromosómicas, se debe tra-

GRÁFICA 3
FRECUENCIA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE DEFECTOS DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL (SNC) Y ANOMALÍAS DE OJOS



tar de descartar si fueron debidos a un factor ambiental, o si el niño tiene algún síndrome reconocible.

Por otra parte, dada la tendencia de estos defectos a asociarse a otras alteraciones del desarrollo prenatal, en todo niño con defectos oculares identificados al nacimiento, debe realizarse una detallada exploración encaminada a detectar si existen otros defectos concomitantes, y un seguimiento pediátrico del niño para la detección precoz de defectos de aparición más tardía. No debe extrañar la alta frecuencia con la que los defectos oculares (sobre todo los más graves) se presentan asociados a otras malformaciones, ya que se producen durante la blastogénesis (cuando todo el embrión es una unidad de desarrollo) en la que el efecto de un factor causal, puede alterar otros primordios, dependiendo del tiempo durante el que actúe [Martínez-Frías y cols., 1998]. Por esta razón, los defectos oculares son tan frecuentes en síndromes génicos y cromosómicos, en los que la alteración genética está presente desde la fecundación y durante toda la gestación. Otra consideración importante es que se debe tener presente que algunas alteraciones oculares no se aprecian en la exploración clínica del neonato, por lo que se debería incluir el examen oftalmológico dentro de la exploración rutinaria de los recién nacidos. La detección precoz facilitará la adaptación e incorporación social de los niños afectados. Este examen oftalmológico es obligado si el niño presenta anomalías morfológicas o funcionales del SNC, como ya mostramos en la Gráfica 3, donde aunque las frecuencias indicadas sean estimaciones mínimas, son fuertemente sugerentes de la asociación de estos dos tipos de alteraciones, lo que es lógico ya que forman

parte de la misma zona (o unidad) del desarrollo morfogénico [Martínez-Frías y cols., 1998; Martínez-Frías, 2001].

Por último, creemos importante insistir en la necesidad de informar a la población, sobre todo a las mujeres que estén, o pudieran estar, embarazadas, para que eviten el consumo de bebidas alcohólicas durante la gestación. Además, insistir en la necesidad de que se sigan los planes de vacunación. Aparte de esto, se debería realizar una serología completa a toda mujer que planifique un embarazo para, en su caso, establecer las medidas preventivas pertinentes a cada situación.

Referencias

- Bermejo E, Martínez-Frías ML (1998): Congenital eye malformations: Clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet* 75: 497-504.
- Clementi M, Bianchi F, Calabro A, Calzolari E, Mastroiacovo PP, Spagnolo A, Tenconi R (1993): Eye malformations: An epidemiological study in a million births in Italy. En: "25 Annual Meeting of the European Society of Human Genetics. Book of Abstracts", pág. 45, Barcelona.
- EUROCAT Working Group (1995): EUROCAT Report 6. Surveillance of congenital anomalies 1980-1992. Bruselas: Institute of Hygiene and Epidemiology. Part 2. Págs. 46-55.
- Goravalingappa JP, Nashi HK (1979): Congenital malformations in a study of 2.398 consecutive births. *Indian J Med Res* 69: 140-146.
- ICBDMS (1991): Congenital Malformations Worldwide. A report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Ed Elsevier. Amsterdam.
- Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76: 291-296.

Martínez-Frías ML (2001): Editorial Comment. Approaches to the analysis of infants with multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 101: 33–35.

Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP (1992): Epidemiology of congenital eye malformations in 131,760 consecutive births. *Ophthalmic Paediatr Genet* 13: 179–186.

UTILIZACIÓN DE CORTICOSTEROIDES POR VÍA TÓPICA DURANTE LA GESTACIÓN

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

¹ Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III.

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

Summary

Title: Topical use of corticosteroid during gestation

Topical corticosteroids (TC) are relatively frequently used drugs, but little is known of the safety of their use during pregnancy. Data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), an ongoing hospital-based case-control study and surveillance system, was analyzed. The use of TC during pregnancy in Spain has increased significantly during the period 1977–2001. At present, around 0.8% of the pregnant women received a treatment with TC during any moment of gestation. The overall OR for congenital defects after prenatal exposure to TC during the first trimester of pregnancy was 1.45 (CI:0.91–2.30; $p=0.10$). Thus, treatments with TC in pregnancy do not appear to noticeably increase the risk for congenital defects.

Introducción

Los corticoides fueron sintetizados hace más de 50 años por sus propiedades antiinflamatorias. Se utilizan habitualmente para reducir la respuesta inmunitaria en enfermedades alérgicas e inflamatorias, tales como asma, lupus, artritis reumatoide, así como en procesos dermatológicos. Dentro de estos últimos, los corticoides pueden ser empleados por vía local y por vía sistémica. En terapia dermatológica, los corticoides por vía sistémica se emplean en el tratamiento de trastornos graves de comienzo agudo y en exarcebaciones de trastornos crónicos [ITIS, 2000; Goodman&Gilman, 1996]. En este artículo, nos vamos a ceñir al estudio de la utilización de corticoides por vía tópica.

Los corticoides tópicos (CT) son muy eficaces en el tratamiento de una amplia variedad de dermatosis inflamatorias. Se dispone de muchas preparaciones y concentraciones de glucocorticoides de potencias variables por vía local. La acción farmacológica de todos los CT es idéntica y sus aplicaciones clínicas son las mismas. La diferencia fundamental hay que buscarla en la *potencia del preparado*. En el mercado español, disponemos de los siguientes [Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 2000]: *Hidrocortisona* y *Fluocortina* (Potencia débil); *Clobetasona*, *Dexametasona*, *Flumetasona*, *Fluocinolona* y *Triamcinolona*, (Potencia intermedia); *Betametasona*, *Beclometasona*, *Budesonido*, *Desoximetasona*, *Diflucortolona*, *Fluclorolona*, *Fluocinolona*, *Fluocinónido*, *Fluocortolona*, *Metilprednisolona*, *Mometasona* y *Prednicarbonto* (Potencia alta); *Clobetasol*, *Diflorasona*, *Diflucortolona*, *Fluocinolona*, *Halcinónido* y *Halometasona* (Potencia muy alta).

El riesgo de efectos secundarios depende de la potencia del corticoide, del área de aplicación, de la duración del tratamiento y de si se utiliza o no vendaje oclusivo. Como regla general, no se esperan efectos sistémicos si la dosis semanal de un corticoide potente no supera los 30 gramos o 10 gramos en niños pequeños. Con preparados débiles o moderados raramente se observan efectos sistémicos.

Respecto al uso de corticoides durante la gestación, la mayoría de los datos publicados se refieren a su utilización por vía sistémica [Fine y cols, 1981; Roubenoff y cols., 1988; Fraser y cols, 1995; Briggs y cols, 1998; Rodríguez-Pinilla y Martínez-Frías, 1998; Park-Wyllie y cols., 2000]. En la mayoría de ellos, no se observa un incremento significativo del riesgo para malformaciones congénitas, si bien en algunos estudios se aprecia un pequeño incremento del riesgo para labio leporino con o sin paladar hendido [Rodríguez-Pinilla y Martínez-Frías, 1998; Park-Wyllie y cols. 2000]. En un trabajo con los datos del Registro Húngaro de malformaciones congénitas en el que se analizan los corticoides tanto por vía sistémica como por vía tópica se observa un pequeño incremento del riesgo para labio leporino ($\pm$ fisura del paladar) tras el empleo de CT [Czeizel y cols, 1997]. En otro estudio en el que se comparaban 363 embarazadas expuestas a CT frente a 9.263 controles, no se apreció un incremento del riesgo para malformaciones congénitas ni para otras complicaciones como bajo peso o prematuridad en el grupo expuesto [Mygind y cols., 2002]. Sin embargo, existe un caso aislado de retraso del crecimiento intrauterino (una de las complicaciones más frecuentemente descritas tras la utilización de corticoides por vía sistémica) tras la exposición materna a *triamcinolona* por vía tópica entre las semanas

12 a 29 de gestación por una dermatitis atópica [Katz y cols., 1990]. Se han publicado casos aislados de tratamientos maternos con CT durante la gestación, fundamentalmente para el tratamiento de dermatosis relacionadas con la gestación (herpes gestationis), si bien en la mayoría de estos artículos lo que se valora es la eficacia del tratamiento más que los efectos secundarios sobre el feto [Holzgreve y cols., 1982; Fox, 1986; Valeyrie y cols., 2001].

El objetivo de este trabajo ha sido ofrecer los datos del consumo de CT durante la gestación en nuestro país, así como estudiar la seguridad de su uso durante la gestación a partir del estudio caso-control.

Material y Métodos

El trabajo se ha realizado sobre la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Este es un programa de investigación epidemiológica y clínica de los defectos congénitos en el ser humano, con diseño caso-control, de base hospitalaria y recogida retrospectiva de la información [Martínez-Frías, 1995]. En los protocolos de recogida de la información se incluyen datos obstétricos, demográficos, de la historia ocupacional de los padres, de la historia reproductiva de la pareja, de la historia familiar, de las enfermedades maternas durante la gestación y de exposiciones maternas a alcohol, tabaco, cafeína, drogas y medicamentos. La información sobre la utilización de medicamentos en el embarazo se obtiene mediante una entrevista con la madre durante su estancia hospitalaria postparto. Para ello se utiliza un cuestionario estructurado, que incluye 12 preguntas cerradas referentes al consumo de doce grupos de medicamentos (antibióticos, antieméticos, hormonas sexuales, tranquilizantes, anticonvulsivantes, analgésicos, antidiabéticos, hipotensores, anti-gripales, vitaminas, minerales y/o hierro y pomadas), más una pregunta abierta sobre el consumo de cualquier otro medicamento. La información sobre los distintos medicamentos incluye el nombre de la especialidad farmacéutica, la dosis diaria y la dosis total recibida, así como el momento de la gestación en el que ocurrió la exposición. Cada medicamento es identificado por su código nacional y su código de la Clasificación Anatómica de Medicamentos [Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 2000].

El grupo terapéutico que hemos analizado ha sido el D07 que recibe la denominación genérica de Corticoides Tópicos, que incluye a su vez dos subgrupos: "D07A: corticoides tópicos solos" y "D07B: corticoides tópicos asociados (a antibióticos, antimicóticos o antiinfecciosos)".

El período analizado en el presente trabajo ha sido el comprendido desde enero de 1977 hasta diciembre de 2001, es decir, un total de 25 años. Durante este tiempo, el

ECEMC controló un total de 1.875.304 nacimientos consecutivos, de los cuales 31.412, presentaron al nacimiento algún defecto congénito (mayor y/o menor) y constituyen la población de "casos". Entre la población de niños sin defectos congénitos, 30.391 fueron seleccionados como controles. La definición de control es: el siguiente recién nacido a un caso, del mismo sexo, del mismo hospital y que no presente defectos congénitos. Para este estudio hemos excluido 325 casos (1,99% del total de casos) y 374 controles (1,23%) en los que no disponíamos de datos especificados referentes a exposiciones a medicamentos durante la gestación. Así mismo, para el análisis caso-control, hemos excluido los niños malformados en los que se identificó algún síndrome y sus respectivos controles.

En cuanto al método estadístico aplicado en el análisis del consumo hemos utilizado el Test de Tendencia Lineal (chi-cuadrado con un grado de libertad) para medir gradientes de incremento o descenso en el consumo a lo largo del tiempo, y el Test de Homogeneidad (chi-cuadrado con K-1 grados de libertad) para medir diferencias de consumo entre los distintos estratos [Armitage, 1971]. Para el estudio caso-control hemos estimado el valor del Odds Ratio (OR) con límites de confianza al 95% y el Test Exacto de Fisher. Así mismo, y con objeto de controlar posibles factores de confusión que pudieran alterar los resultados, hemos realizado un análisis de Regresión Logística. Como variables independientes hemos incluido la edad materna, parientes de primer grado con malformaciones, enfermedades crónicas maternas y exposiciones maternas durante el primer trimestre a enfermedades agudas, a tratamientos farmacológicos con corticoides por vía sistémica, a vitaminas y/o hierro y a tabaco. La variable dependiente fue la presencia de defectos congénitos. Consideramos como estadísticamente significativos los resultados cuyo valor de p sea igual o inferior al 5%.

Resultados

En la base de datos del ECEMC, la exposición materna a CT durante la gestación es del 0,63% en madres de RN malformados y de 0,50% en madres de controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,005$). No obstante, este consumo no ha sido estable a lo largo del tiempo, sino que ha ido aumentando de manera significativa durante los 25 años analizados (Gráfica 1). Así, centrándonos en la población de controles, observamos que durante los primeros años del registro la utilización de CT era inferior al 0,2%, alcanzando una media del 0,8% en los últimos cinco años.

Respecto a la evolución temporal del tipo de producto tópico con corticoides utilizado por las embarazadas, es decir, productos que contengan sólo el corticoide o productos

GRÁFICA 1
DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL CONSUMO DE CORTICOIDES TÓPICOS DURANTE LA GESTACIÓN

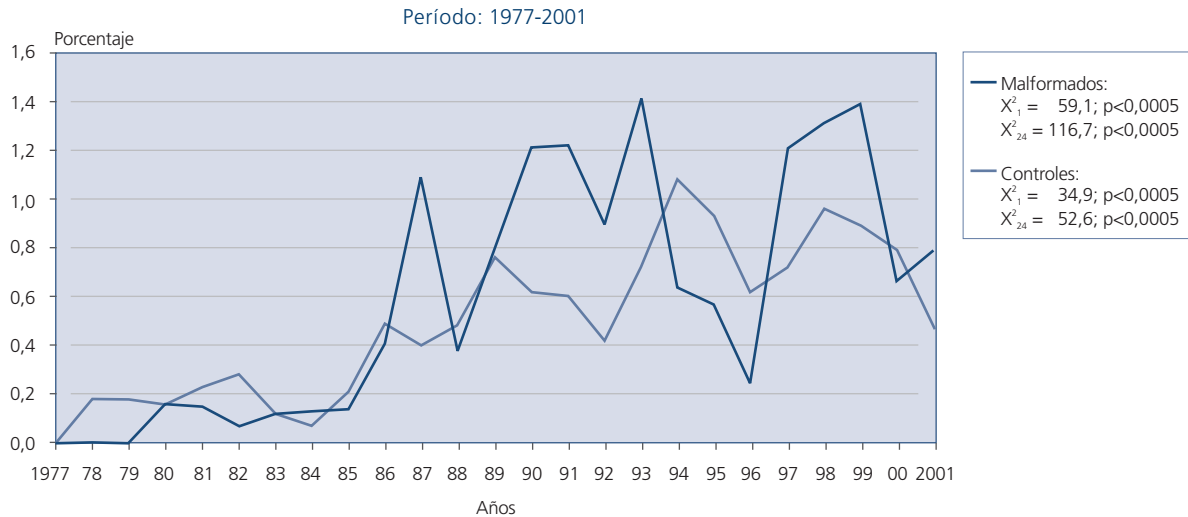


TABLA 1

EXPOSICIÓN MATERNA A CT DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN:
RIESGO PARA DEFECTOS CONGÉNITOS EN EL RECIÉN NACIDO

	Expuestos	No expuestos
RN Malformados.....	50	25.989
RN Controles.....	34	25.570

OR= 1,40; LC (95%)= 0,91-2,30; $p = 0,10$
(OR_{RL} = 1,64; $p = 0,3$)

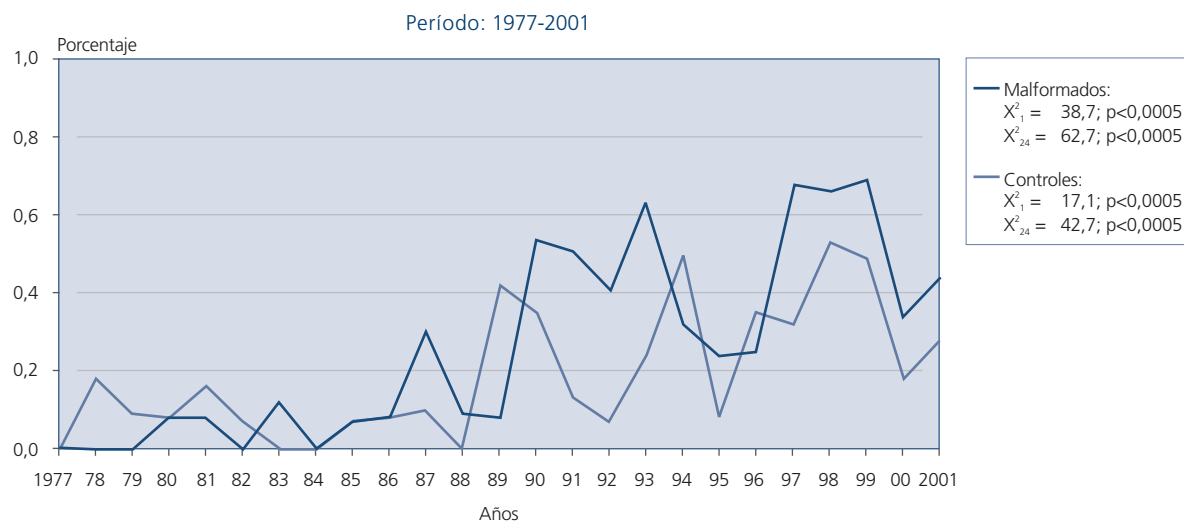
con el corticoide asociado a otras sustancia (antibiótico, antimicótico o antiinflamatorio), observamos (Gráficas 2 y 3) que el consumo de ambos grupos se ha incrementado de forma significativa durante el periodo analizado. No obstante, en el caso de los productos de corticoides tópicos asociados (Gráfica 3), se produjo un incremento en su uso hacia el año 1986, que se estabilizó posteriormente, no existiendo en los últimos años una tendencia de incremento en su consumo.

En la Tabla 1 mostramos el análisis caso-control de la utilización de CT durante el primer trimestre de la gestación. Podemos observar, que la exposición materna a este tipo de productos no parece conllevar un incremento significativo del riesgo para malformaciones congénitas en general [OR= 1,4 (0,9–2,3) $p = 0,1$]. Este valor del riesgo, no se modifica apenas una vez que controlamos los potenciales factores de confusión seleccionados mediante un análisis de regresión logística (OR_{RL} = 1,64; $p = 0,3$).

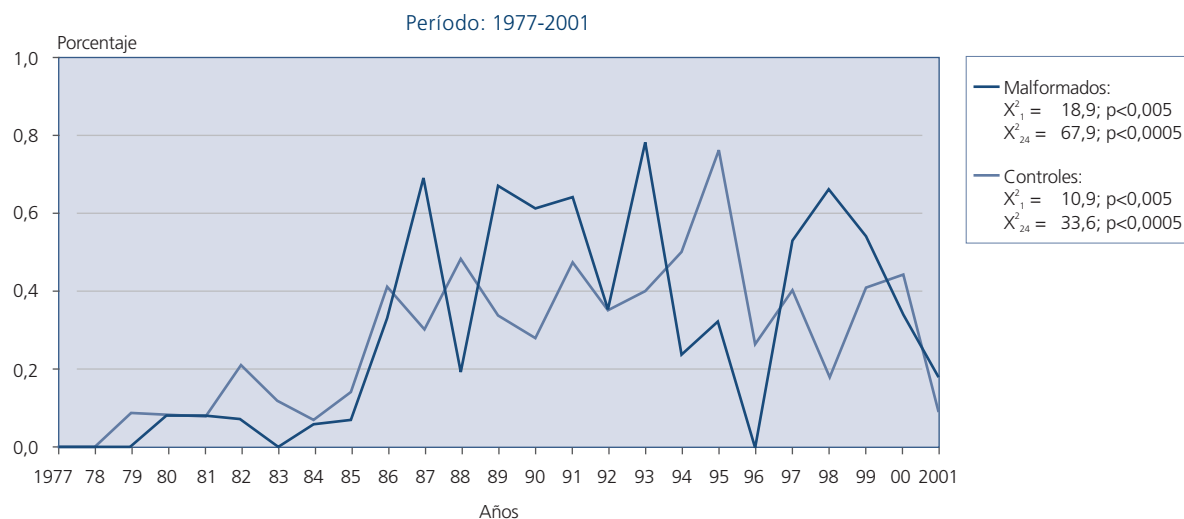
Aun cuando los CT no parecen conllevar un incremento significativo del riesgo para malformaciones congénitas en general, esto no excluye por completo que pudieran conllevar un riesgo significativo para algún defecto o grupo de defectos en concreto. Por ello, hemos realizado también el análisis caso-control para los distintos defectos congénitos agrupados por Sistemas.

En la Tabla 2 mostramos los resultados de este análisis. Sólo observamos una relación significativa con dos entidades, los defectos genitourinarios (OR= 3,92; $p = 0,03$) y defectos de extremidades (OR= 2,30; $p = 0,04$). Una vez controlados los potenciales factores de confusión, la magnitud del riesgo obtenida para los defectos de extremidades disminuye y pierde la significación estadística (OR_{RL}=1,78; $p = 0,2$). Sin embargo, la magnitud del riesgo para la entidad compuesta por los defectos genitourinarios no se modifica sustancialmente tras el análisis de regresión aunque disminuye el nivel de significación, que-

GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL CONSUMO DE CORTICOIDES TÓPICOS SÓLOS DURANTE LA GESTACIÓN



GRÁFICA 3
DISTRIBUCIÓN ANUAL DEL CONSUMO DE CORTICOIDES TÓPICOS ASOCIADOS A OTRAS SUSTANCIAS, DURANTE LA GESTACIÓN



dando en el límite establecido para este trabajo ($OR_{RL} = 4,33; p = 0,06$).

Comentarios

Según hemos podido constatar en este trabajo, la exposición materna a corticoides por vía tópica durante la gesta-

ción, si bien no se puede considerar que sea alta, ha ido aumentando a lo largo del tiempo y, en el momento actual, alrededor del 0,8% de las embarazadas de nuestro medio está expuesta en algún momento de la gestación. El hecho de que este incremento se haya producido fundamentalmente a expensas de las especialidades farmacéuticas que contienen corticoides solos y no en combinación con otras sustancias (como antibióticos, antiinflamatorios, etc.), es

TABLA 2

EXPOSICIÓN A CT DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN. RIESGO PARA DC AGRUPADOS POR SISTEMAS

	RN Malformados		RN Controles		OR IC (95%)	P
	+	-	+	-		
Defectos del SNC	2	1.649	3	1.600	0,65 (0,1-4,7)	0,68
Def. Oreja, Cara y Cuello.....	9	5.404	7	5.278	1,26 (0,1-11,4)	0,80
Fisuras Orales	3	1.542	3	1.502	0,97 (0,8-1,1)	1,00
Defectos Oculares	2	637	0	616	- (0,1-449,4)	0,50
Def. Aparato Respiratorio	2	370	0	366	- (0,1-445,7)	0,50
Def. Cardiovasculares.....	4	1.694	5	1.662	0,78 (0,2-3,36)	0,79
Def. Gastrointestinales	5	951	1	946	4,97 (0,4-66,2)	0,22
Def. Genitourinarios.....	12	4.767	3	4.668	3,92 (1,0-14,7)	0,03(*)
Def. de Extremidades	21	10.420	9	10.292	2,30 (1,0-5,3)	0,04(**)
Def. Piel, Pelo, Uñas	8	2.399	5	2.372	1,58 (0,3-8,6)	0,58

IC: Intervalo de Confianza.

(*) Tras el análisis de Regresión Logística: $OR_{RI}=4,33$ (IC_{RI} : 0,94-19,91) $p=0,06$ (**) Tras el análisis de Regresión Logística: $OR_{RI}=1,78$ (IC_{RI} : 0,78-4,06) $p=0,2$

una señal de un cada vez mayor uso racional de medicamentos durante la gestación. Esta conclusión se basa en que, durante el embarazo, uno de los aspectos que se consideran en un uso racional de medicamentos es que en principio se debe tratar de utilizar los que contengan un solo principio activo para evitar exposiciones innecesarias.

Disponemos de pocos trabajos publicados sobre uso de CT en embarazadas para poder comparar nuestras cifras con las de otras poblaciones. En la población húngara, el uso de CT se ha cuantificado alrededor del 0,33% [Czeizel y Rockenbauer, 1997], que es algo inferior al observado por nosotros. No obstante, en ese trabajo, los autores dan la cifra promedio del consumo de un largo período de tiempo (1980-1994), por lo que no sabemos si también, como ha ocurrido en nuestro país, el consumo ha variado significativamente en el tiempo mostrando una tendencia de incremento.

Por otra parte, es difícil evaluar en nuestros datos la seguridad de la utilización de los CT durante la gestación ya que el número de mujeres expuestas es pequeño. No obstante en este trabajo, al igual que en otros que han evaluado el potencial efecto teratogénico de estos productos [Czeizel y Rockenbauer, 1997; Mygind y cols., 2002], no se observa un incremento significativo del riesgo global para defectos congénitos.

Respecto a la asociación que hemos observado entre la exposición materna a CT durante el primer trimestre de la gestación y los defectos genitourinarios, no podemos descartar que sea un resultado encontrado por azar (por los múltiples tests realizados), aunque hemos de mantener este

resultado en mente para futuras investigaciones en las que contemos con más casos expuestos. Así mismo, Czeizel y Rockenbauer (1997) en su trabajo anteriormente comentado, encontraron un riesgo significativo para fisuras orales tras exposiciones maternas a CT durante el primer trimestre de la gestación. En nuestro trabajo, no hemos observado dicha asociación ($OR=0,97$; $p=1,00$), si bien cuando los corticoides son utilizados por vía sistémica sí observamos una asociación significativa con labio leporino ± paladar hendido [Rodríguez-Pinilla y Martínez-Frías, 1998].

Por ello, y aunque por el momento consideramos que la exposición materna a CT durante el primer trimestre de la gestación no parece conllevar un incremento importante del riesgo global que para defectos congénitos tiene la población general (riesgo estimado alrededor del 5%), debido a la escasez de estudios con muestras suficientemente amplias, no es posible descartarlo por completo, si bien de existir, posiblemente sería un riesgo muy pequeño. El hecho de que este tipo de productos pudiera en algunas ocasiones conllevar algún tipo de toxicidad fetal, podría depender no sólo de la susceptibilidad genética del individuo expuesto, sino también de factores como la potencia del corticoide utilizado, el tipo de lesión por la que se utiliza (con mayor o menor compromiso de la integridad de la epidermis), la cantidad aplicada del producto, la extensión del área afectada y la duración del tratamiento. En los casos más desfavorables, no se podría descartar una repercusión sistémica del tratamiento y un potencial pequeño riesgo fetal.

Por todo ello, queremos insistir en que a la hora de valorar un tratamiento dermatológico con CT en una mujer embarazada o que planea una gestación, es conveniente que

sea prescrito por un especialista que valore que la indicación terapéutica del uso de un CT es adecuada a la patología dermatológica de la paciente. Así mismo, el especialista debe elegir cuidadosamente el tipo de corticoide a emplear, intentando conseguir una respuesta terapéutica con un preparado de potencia baja o moderada y durante el menor tiempo posible.

Referencias

- Armitage P (1971): Statistical methods in medical research. Wiley. Ed. Nueva York.
- Briggs G G, Freeman RK, Yaffe SJ (1998): Drugs in pregnancy and lactation. Quinta edición. Ed Williams & Wilkins. ISBN: 0-683-30262-0.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (2000). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. ISBN: 84-87276-40-7.
- Czeizel AE, Rockenbauer M (1997): Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 56: 335-340.
- Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, Lewis CW, Pariser DM, Webster SB, Whitaker DC, Butler B, Lowery BJ, Raimer SA, Krafchik BR, Olsen E, Weston WL (1996): Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 35(4): 615-619.
- Fine LG *et al.* (1981): Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Ann Intern Med* 1981 94(5):667-677 [Abstract].
- Fox GN (1986): Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Am Fam Physician* 34 (3): 191-195. [Abstract].
- Fraser FC, Sajoo A (1995): Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 51 (1): 45-46. [Abstract].
- Goodman & Gilman (1996). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición. McGraw-Hill Interamericana. Méjico. ISBN: 970-10-1133-3.
- Holzgreve W, Vakizadeh F (1982): Herpes gestationis: clinical and optic immunofluorescence findings. *Zentralbl Gynakol* 104(22): 1462-1467 [Abstract].
- ITIS NewsLetter (Mayo 2000). Corticosteroids and Pregnancy. Vol 8, número 1.
- Katz VL, Thorp JM Jr, Bowes WA Jr (1990): Severe symmetric intrauterine growth retardation associated with the topical use of triamcinolone. *Am J Obstet Gynecol* 162(2): 396-397. [Abstract].
- Martínez-Frías ML (1995): Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Manual Operacional. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. Madrid.
- Mygind H, Thulstrup AM, Pedersen L, Larsen H (2002): Risk of intrauterine growth retardation, malformations and other birth outcomes in children after topical use of corticosteroid in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81 (3): 234-239. [Abstract].
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G (2000): Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 62(6): 385-392. [Abstract].
- Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (1998): Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 58(1): 2-5.
- Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, Hochberg MC, Hellmann DB (1988): Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. *Semin Arthritis Rheum* Nov; 18(2): 88-110. [Citado en ITIS NewLetter].
- Valeyrie L, Lebrun-Vignes B, Bodak N, Grossin M, Descamps V, Crickx B, Belaich S (2001): Pemphigoid gestationis: treatment by topical class I corticosteroid. *Ann Dermatol Venereol* 128 (5): 638-640. [Abstract].

III.

RESULTADOS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SOBRE LOS DATOS DEL ECEMC

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN ESPAÑA DURANTE EL PERÍODO 1980–2001

E. Rodríguez-Pinilla¹, E. Bermejo¹, L. Cuevas¹, C. Mejías¹, 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. Madrid.

Summary

Title.— Surveillance of congenital anomalies in Spain during the period 1980–2001

We analysed the data gathered by the ECEMC Program since 1980 till 2001, in order to study the frequency of congenital defects (CD) among more than 1.800.000 newborn infants in Spain, its evolution over the time, and the birth prevalence of CD in the different Spanish Autonomic Regions (AR).

The analysis also included the birth prevalence of series of selected CD (because of their relatively high frequency, or the mortality/morbidity they bear), their time distribution, their combined distribution by time and AR, and the impact of the voluntary interruption of gestation (VIG) after prenatal detection of anomalies in the fetus.

We analysed the data in 3 periods: 1980–1985, which is the period preceding the pass in Spain of the law allowing VIGs before the 22 weeks of gestation due to congenital defects in the fetus. 1986–2000, which is the period following the pass of the mentioned law, and 2001, which is the year we are analysing. The prevalence figures in the first period can be considered as de baseline frequencies in our population, since the VIG was not permitted by law.

We have observed statistically significant decrease of the global frequency of CD, which was 1.14% in 2001, being 2.22% in the base period. The main cause of this decrease frequency, are VIGs after prenatal detection of CD in the fetus. We have also analysed the data gathered on VIGs due to CD, but the results are not substantially modified, since not all the participating hospitals can report data on VIGs. Regarding the global prevalence observed in the different AR, we detected significant decreases in 11 of the 17 AR. Only Extremadura experiment a significant increase trend, which is attributable to the improvements in the neonatal care units permitting to take care of infants that in the past were born in other Regions after prenatal diagnosis of CD after the 22 weeks of gestations. Among the 16 selected CD, 12 show a statistically significant decreasing trend along the time. These are: anencephaly, spina bifida, encephalocele, hydrocephaly, anophthalmia/microphthalmia, cleft palate, cleft lip, diaphragmatic hernia, hypospadias, omphalocele, limb reduction defects, and Down syndrome. Some others defects shown a tendency to diminish, but without reach the statistical significance. It is important to comment that hypospadias, that have had a stable frequency along the time until 1995, showed an important decreasing frequency in 1996, and since that moment have been stable but in low levels of frequency. A specific study is being conducted nowadays in order to figure out the cause of such change in their prevalence.

Six defects (anencephaly, spina bifida, cleft palate, cleft lip, limb reduction defects, and Down syndrome), show a generalized tendency to diminish their frequency at birth over the time in the different AR, although in some of them the tendency is not statistically significant yet.

In conclusion, it is clear from our data, the great impact of VIGs on the birth prevalence of CD. However, we could consider that some other factors, such as the primary prevention of neural tube defects and other anomalies with periconceptional intake of folic acid may also affect to the decrease birth frequencies. Other measures, as the better planning and care of pregnancies, may also act as a primary prevention. However, at present times, it is near impossible to analyse their individual contribution.

Introducción

El ECEMC viene efectuando la Vigilancia Epidemiológica de los Defectos Congénitos (DC) en nuestro país desde hace ya más de 26 años. Gracias a ello se conocen las cifras de prevalencia al nacimiento de los distintos DC en nuestro medio, su evolución a lo largo del tiempo y su distribución por Comunidades Autónomas. Conocer el número de niños con malformaciones que están naciendo en cada momento y lugar es esencial para poder prever los recursos

que van a tener que ser destinados tanto para su atención médica como para su mejor inserción en la sociedad.

Sin embargo, la Vigilancia Epidemiológica que se lleva a cabo en el ECEMC no se limita a proporcionar las cifras de las frecuencias de los distintos DC, sino que también, ante cualquier cambio en la frecuencia de un defecto congénito, se investigan las posibles causas para poder ejercer posteriormente una prevención primaria [Martínez-Frías y cols., 1992]. De hecho, identificar la causa de una variación en la

frecuencia de un DC es, sin duda, uno de los objetivos primordiales del ECEMC. No hemos de olvidar que en la década de los 60, cuando no existían los registros que hoy día forman el International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (entre los que se encuentra el ECEMC), se necesitaron más de 6.000 niños recién nacidos con defectos por reducción de extremidades para que se identificara a la Talidomida como la causa de la epidemia [Lenz, 1961].

Como ya hemos comentado en múltiples ocasiones, a partir del año 1985, momento en el que se produce la legalización de la interrupción de la gestación en determinados supuestos (siendo uno de ellos "cuando se presume que el feto nacerá con graves alteraciones físicas o psíquicas"), las cifras de prevalencia al nacimiento de muchos de los DC se están alterando. Esto es más patente en aquellos que tienen mayor posibilidad de identificación durante las 20 primeras semanas de embarazo. Por eso, a la hora de interpretar las variaciones de las frecuencias, y ahora nos referimos especialmente a aquellas que disminuyen, hemos de tener siempre en cuenta el enorme impacto del diagnóstico prenatal. Y así, lo hemos venido comentando durante los últimos años [Bermejo y Martínez-Frías, 2001]. No obstante, cada vez más hemos de tener presente otros factores que puedan estar influyendo, como podría ser el desarrollo socioeconómico del país, que conlleva una cada vez mayor planificación de la gestación, una mejor asistencia sanitaria y una más efectiva aplicación de medidas preventivas.

Este año queremos, además, hacer una reflexión importante. Durante los próximos años, cabría esperar que las frecuencias de los distintos DC (o al menos de algunos de ellos) se vean modificadas por un fenómeno muy diferente. Los cambios sociales que están ocurriendo en nuestro país debidos a la inmigración cada vez mayor, van a conllevar, necesariamente, cambios en las patologías congénitas, inherentes a múltiples factores. Entre ellos, podemos citar la raza de los padres, el estado inmunitario materno (vacunaciones incompletas), la presencia de enfermedades maternas endémicas en sus países de origen (malaria, paludismo...), el peor cuidado de la gestación por situaciones socioeconómicas muy precarias (presencia de infecciones, mala nutrición, mal control sanitario, etc.) así como otros múltiples factores difícilmente controlables. Por ello, pueden empezar a aparecer patologías que ya habían desaparecido o que ya tenían una muy baja prevalencia en nuestro medio [Martínez-Frías, 1998].

Además, no debemos olvidar la fuerte relación existente entre la mortalidad infantil de un país y los DC. Según los datos de la "American Public Health Association" (APHA), en el año 1997 los DC fueron responsables del 22% de la mortalidad infantil. Este porcentaje se había incrementado desde el año 1970, momento en el cual los DC eran la causa de sólo el 15% de las muertes durante la infancia. Este incremento del

impacto de los DC se explica debido a que a medida que la mortalidad infantil por otras causas va disminuyendo (en Estados Unidos la mortalidad infantil descendió en un 65% durante el período de 1970 a 1997), la proporción de las muertes causadas por los DC aumenta. Así mismo, según la APHA, también se ha observado que los porcentajes de mortalidad infantil debidos a DC son mayores en la población no-blanca en comparación con la blanca (en los datos del año 1997, los niños de raza no-blanca presentaron una mortalidad un 11% superior a los de raza blanca). Los responsables del informe de la APHA, comentan que los posibles factores implicados en las diferencias en la mortalidad según la raza, incluirían variaciones en las medidas preventivas (tales como suplementación con ácido fólico), en el acceso y uso de "screening" (o cribado) prenatal y en el tratamiento médico y/o quirúrgico de los niños afectados. Así mismo, investigadores de los "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) en EE.UU., también han publicado discrepancias en la mortalidad infantil según la raza. Así, en un estudio sobre cardiopatías congénitas, la mortalidad fue una media de un 19% más alta en niños de raza negra que en los de raza blanca.

Por todo ello, el ECEMC se enfrenta a un importante reto. En algunos de los hospitales que colaboran con el Programa los datos son ya muy elocuentes. Por ejemplo, en el Centro nº 4 (Hospital Dr. Trueta, de Girona) durante el año 2001 nacieron 50 recién nacidos malformados. De ellos 23 (es decir, el 46%) no eran de raza blanca.

A partir de ahora va a ser, pues, necesario tener en cuenta, al hacer la vigilancia de los defectos congénitos, qué datos pueden estar influenciados por la raza de los padres así como por su contexto socio-económico-cultural. Ello, será el primer paso no sólo para que las autoridades sanitarias de las diferentes Comunidades Autónomas, puedan prever los requerimientos médicos y sociales de estos niños y sus familias, sino también para la realización de campañas de información dirigidas a esta población, que constituye una vía fundamental para conseguir la prevención primaria de los defectos congénitos en sus hijos.

Metodología del ECEMC

La metodología del ECEMC está descrita detalladamente en el llamado "Manual Operacional" [Martínez-Frías, 1995]. En dicho Manual Operacional está recogida la normativa común que constituye el marco de referencia para todos los participantes en el Estudio. Con el fin de facilitar la comprensión e interpretación de los resultados que mostramos a lo largo de este capítulo, resumiremos brevemente los aspectos más importantes de la metodología del ECEMC.

El ECEMC podemos definirlo como un programa de investigación clínico-epidemiológica de los niños que nacen con

DC en nuestro país. La investigación llevada a cabo en el ECEMC se basa en los datos obtenidos mediante un sistema permanente de registro de niños recién nacidos. Dicho sistema de registro tiene *base hospitalaria* y es de *tipo caso-control*. La primera de estas dos características implica que *todos los niños nacidos en los hospitales que participan en el Estudio* son examinados por los pediatras que colaboran con el ECEMC siguiendo rigurosamente la metodología definida en el "Manual Operacional" al que hacíamos referencia más arriba. Mediante el examen que efectúan los pediatras a los recién nacidos se lleva a cabo la detección de los niños denominados casos. Se definen como casos aquellos niños que presentan algún defecto mayor o menor detectable durante los tres primeros días de vida, mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración de los neonatos. Al tratarse de un estudio de tipo caso-control, por cada niño malformado que nace se selecciona un *control*, definido como el siguiente nacimiento del mismo sexo que el malformado, que ocurre en el mismo hospital, siempre que no presente DC. Los niños seleccionados como *controles* constituyen el grupo de referencia frente al cual se pueden comparar las características de los niños con DC y las circunstancias relativas a sus gestaciones. Tanto para los casos como para los *controles* se efectúa la recogida del mismo tipo de información. Para ello, existen unos protocolos propios del ECEMC que incluyen datos sobre la historia obstétrica y familiar, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades y tratamientos crónicos paternos, exposición prenatal a medicamentos y otros productos químicos, a factores físicos, exposiciones ocupacionales, y otras ocurridas durante el embarazo, hasta alcanzar un total de más de 300 datos por cada niño. Dichos datos proceden, por una parte, de la exploración de los recién nacidos, y por otra, de una entrevista directa realizada a las madres de los casos y *controles* durante los tres días de hospitalización postparto, tras el consentimiento para dicha entrevista, una vez informadas sobre la razón de la misma. Toda esa información acerca de los casos y de los *controles* se completa con el *cómputo de nacimientos ocurridos en el hospital* distribuidos por sexo y especificando el número de partos múltiples y de partos simples. Las cifras procedentes del cómputo de nacimientos constituyen los denominadores para efectuar el cálculo de las frecuencias de DC.

El ECEMC, tal como se ha indicado en otros capítulos de este Boletín, se creó en 1976, hace ya más de 26 años, lo cual nos ha permitido registrar información sobre más de un millón ochocientos mil niños recién nacidos, procedentes de un total de 136 hospitales ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y en el Principado de Andorra. En uno de los capítulos finales de este Boletín puede observarse la relación de todos los centros que participan o que han participado en el ECEMC. En el momento actual están colaborando 87 hospitales.

El ECEMC, como grupo de trabajo y como grupo de investigación, tiene una estructura y un modo de trabajar que

se describen en el "Manual Operacional del ECEMC" [Martínez-Frías, 1995]. Se trata de un grupo multidisciplinario, constituido a su vez por dos grupos de trabajo: el Grupo Periférico y el Grupo Coordinador. El Grupo Periférico está integrado actualmente por 424 médicos de toda España (en uno de los capítulos finales de este Boletín mostramos una relación de todos los médicos que participan en el ECEMC). El Grupo Coordinador tiene su sede, a partir de este año (2002) en el Instituto de Salud Carlos III, constituyendo el Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) y está integrado por biólogos, médicos y especialistas en estadística e informática. Fruto del trabajo conjunto del Grupo Periférico y el Grupo Coordinador, es la investigación llevada a cabo en las diversas áreas de estudio de los DC (Dismorfología, Genética, Epidemiología, Teratología, etc.). Esta se basa tanto en los datos registrados en el ECEMC, como en las muestras de sangre o tejidos que se reciben en nuestro laboratorio para su estudio citogenético con técnicas de alta resolución y técnicas de citogenética molecular si procede. El trabajo realizado se ha visto plasmado, entre otras cosas, en los casi 400 trabajos publicados en revistas científicas especializadas, que se relacionan en el apartado 6 de este Boletín.

A continuación exponemos los resultados de la vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos en nuestro país. Concretamente hemos estudiado los siguientes aspectos:

- Frecuencia Global de DC en España.
- Frecuencia Global de DC en las distintas Comunidades Autónomas (CCAA) y Hospitales Colaboradores.
- Frecuencia de una serie de defectos concretos seleccionados por su impacto en la salud pública (bien por su elevada frecuencia relativa, o por la morbi-mortalidad que provocan).
- Distribución temporal de la frecuencia de los defectos seleccionados.
- Análisis témporo-espacial de la frecuencia, valorando por una parte el impacto de las IVEs de las que hemos recibido información y vigilando a la vez la eventual aparición de nuevos teratógenos o posibles modificaciones de los teratógenos conocidos, en las distintas Comunidades Autónomas.

La mayoría de los resultados se ofrecen para tres períodos de tiempo:

1. De 1980 a 1985, o período de referencia, para establecer la frecuencia base de los defectos congénitos, por ser el período previo a la aprobación en España de la Ley del

TABLA 1
POBLACIÓN ESTUDIADA EN LOS DIFERENTES PERÍODOS DE TIEMPO

	MALFORMADOS		Total RN
	Nº.	%	
<i>Total recién nacidos vivos</i>			
Período: Abril 1976-diciembre 2001.....	31.566	1,67	1.887.538
<i>Total recién nacidos muertos</i>			
Período: 1980-2001	587	5,19	11.306
<i>Total recién nacidos vivos+muertos</i>			
Período: 1980-1985	8.488	2,22	382.390
Período: 1986-2000	19.648	1,58	1.241.906
Período: 2001	1.175	1,14	103.404

Aborto que permite la interrupción de la gestación por defectos congénitos.

2. De 1986 a 2000, período posterior a la aprobación de la citada Ley.

3. El año 2001, que es el último año analizado, y nos da idea de las frecuencias en el momento actual.

La elaboración de los datos sobre las frecuencias se ha realizado de modo que éstos sean comparables con los de otros registros de todo el mundo.

Población estudiada

En la Tabla 1 se muestra la población estudiada por el ECEMC. Desde abril de 1976, momento en el que se inicia el ECEMC con el registro de recién nacidos vivos (RNV), hasta diciembre de 2001, el ECEMC controló un total de 1.887.538 RNV. De este total, se identificaron 31.566 RN malformados (1,67%).

A partir de 1980, momento en el que se empezaron a incluir en el registro los RN muertos (RNM) y hasta finales de 2001, el ECEMC controló un total de 11.306 RNM, de los cuales 587 presentaron algún DC (5,19%).

En la parte inferior de la Tabla 1 aparece el total de nacimientos controlados (RNV + RNM) durante el período 1980 a 2001, especificándose los tres períodos de tiempo antes comentados (antes de la Ley del Aborto, después de la Ley del Aborto, y los datos del último año).

Cobertura del ECEMC

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística para el año 2000 (que son los últimos publicados por este organismo en el momento de elaborarse este Boletín), en

España nacieron 395.756 niños. De este total, el ECEMC controló 105.833, lo que nos indica una cobertura del 26,74% sobre el total de nacimientos ocurridos en España durante ese período (Tabla 2). Esta cifra se ha modificado muy poco con respecto a los datos del año anterior (1999), durante el cual la cobertura total del ECEMC fue del 27,58% de los nacimientos de todo el país.

En esta misma Tabla 2 se especifica la cobertura del ECEMC en cada una de las CCAA. La Comunidad Foral de Navarra, es la única Autonomía de la que no disponemos de datos durante el año 2000. Por su parte, la Región de Murcia (con una cobertura del 98,53%), La Rioja (91,18%), Cantabria (82,75%), Castilla-La Mancha (73%) y Extremadura (61%) son las CCAA en las que el ECEMC tiene una mayor cobertura. En el resto de las Autonomías (con la excepción de Baleares, en la que sólo disponemos de datos de Mahón y de Manacor, así como de las Islas Canarias que sólo disponemos de datos de Tenerife) el ECEMC controla más del 10% de los nacimientos.

Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de los DC

Presentamos a continuación los resultados de la vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos en nuestro país.

1. Prevalencia Global de Defectos Congénitos

Durante el año 2001, la prevalencia global de defectos congénitos detectables durante los tres primeros días de vida en nuestro país ha sido de 1,14%.

En la Tabla 1 anteriormente comentada podemos observar, no obstante, cómo las cifras de prevalencia han ido variando a lo largo del tiempo. Así, en la parte inferior de esta tabla, observamos que durante el período anterior a la

TABLA 2

COBERTURA DEL REGISTRO DE NACIMIENTOS DEL ECEMC POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS
(Según datos del INE [2001] para 2000)

COMUNIDAD AUTÓNOMA	NACIMIENTOS EN EL ECEMC Año 2000	NACIMIENTOS EN ESPAÑA Año 2000	COBERTURA ECEMC EN 2000 (%)
Andalucía.....	10.048	80.756	12,44
Aragón.....	1.759	9.937	17,70
Principado de Asturias.....	1.680	6.809	24,67
Islas Baleares (a).....	468 (a)	9.417 (a)	4,97 (a)
Canarias (b).....	1.745 (b)	18.781 (b)	9,29 (b)
Cantabria.....	3.520	4.254	82,75
Castilla-La Mancha.....	11.885	16.281	73,00
Castilla y León.....	6.895	17.857	38,61
Cataluña.....	10.384	63.489	16,36
Comunidad Valenciana.....	11.384	40.452	28,14
Extremadura.....	6.116	10.025	61,01
Galicia.....	5.534	19.468	28,43
La Rioja.....	2.098	2.301	91,18
Comunidad de Madrid.....	11.808	56.768	20,80
Región de Murcia.....	13.968	14.177	98,53
Comunidad Foral de Navarra.....	0	5.280	0,00
País Vasco.....	6.541	17.468	37,45
Ceuta y Melilla.....	0	2.236	0,00
TOTAL.....	105.833	395.756	26,74

(a) Los datos de Baleares en el año 2000 se refieren exclusivamente a Menorca.

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

Ley del Aborto, la frecuencia de RN (vivos + muertos) con defectos congénitos era de 2,22%, cifra que consideramos nuestra frecuencia basal al nacimiento. En el período posterior a esta Ley, la frecuencia de niños con DC bajó a 1,58%, encontrándose en el momento actual en 1,14% como ya hemos comentado.

En la actualidad, aún cuando podamos asumir que la mejora progresiva en las condiciones socio-económicas de los países desarrollados (mejor alimentación, más eficaz vacunación de la población, mejor control médico, mayor planificación de las gestaciones, mayor aplicación de pautas preventivas, mayor acceso a la información etc.) va a continuar reduciendo paulatinamente la aparición de, al menos, ciertos defectos congénitos. Sin embargo, es indudable que el avance en el diagnóstico prenatal y la posibilidad posterior de la interrupción de las gestaciones con defectos congénitos es el factor determinante de la disminución observada en la frecuencia de DC.

Por tanto, hemos de ser conscientes de que los defectos congénitos no están disminuyendo mucho en cuanto a su producción, es decir, apenas estamos ejerciendo una **prevención primaria**, única que ahorra (tanto individualmente como socialmente) el sufrimiento y el coste de un recién nacido malformado. El diagnóstico prenatal, es decir, la **prevención secundaria**, no ahorra, al menos, el sufrimiento de los padres, y tiene también un coste económico.

Por ello, debemos seguir esforzándonos en conseguir la prevención primaria de los defectos congénitos, mediante el análisis de las causas por las que se producen las malformaciones congénitas y la aplicación de todas aquellas medidas preventivas que hoy se conocen.

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

A la hora de mostrar la prevalencia de DC al nacimiento por CCAA o por Hospitales, se plantea no sólo el problema ya comentado de cómo las interrupciones Voluntarias del Embarazo (IVEs) están modificando esta cifra, sino también hay que tener en cuenta la posibilidad de que algunos embarazos, considerados de riesgo por algún motivo (como puede ser la detección prenatal de anomalías), sean derivados a otros hospitales de referencia (capaces de proporcionar una asistencia más adecuada) y por tanto el nacimiento no tenga lugar donde "naturalmente" le correspondería.

Analizaremos a continuación, detalladamente, estos dos aspectos para una mejor comprensión de las cifras de la frecuencia global de DC en los diferentes centros o CCAA.

a) Interrupciones voluntarias del embarazo (IVEs) y estudio de la frecuencia de defectos congénitos al nacimiento

Como consecuencia de la realización de IVEs tras la detección prenatal de anomalías, la frecuencia de defectos congénitos observada al nacimiento es menor que la que observaríamos si no se practicaran tales IVEs. La solución más inmediata para tratar de aproximarnos a la frecuencia real podría ser, en principio, registrar información sobre las IVEs realizadas y sumarla a la frecuencia observada en RN. Sin embargo, este procedimiento, sencillo en apariencia, conlleva un gran número de dificultades. Entre éstas, podemos destacar que no se está registrando la información sobre todas las IVEs realizadas y que en las IVEs no se suelen aplicar los mismos procedimientos diagnósticos que se aplican a los RN (estudio anatomopatológico, citogenético, radiológico, bioquímico, etc.) lo que determina que la probabilidad de detectar ciertas anomalías en las IVEs sea inferior que en los neonatos.

Además, al sumar los datos de las IVEs a los de los RN, se sobreestima la frecuencia real que se observaría al nacimiento si no se realizaran IVEs ya que estaremos agregando una cierta proporción de gestaciones de fetos malformados que si hubieran seguido su curso natural, habrían concluido en un aborto espontáneo y no tendrían que contabilizarse al nacimiento [Martínez-Frías y cols., 2000]. También, al no incluir en el denominador la totalidad de las IVEs realizadas por otras causas, se sobrevalora la frecuencia de las realizadas por defectos.

A este respecto, gracias a que el ECEMC dispone de la frecuencia basal de DC en los datos correspondientes al período comprendido entre 1980 y 1985, podremos hacer una corrección de la cifra de frecuencia en aquellos centros que comuniquen la totalidad de las IVEs. Se podrá estimar también la sobrevaloración que supone el hecho de sumar estos datos a los de los recién nacidos, teniendo presentes las anteriores observaciones.

b) Derivación de embarazos de riesgo a centros de referencia y estudio de la frecuencia de defectos congénitos

En los registros de base hospitalaria sin cobertura total de los nacimientos de un país, debería ser preceptivo tener en cuenta esta circunstancia a la hora de analizar la frecuencia de defectos congénitos. Esa es la razón por la que en el ECEMC venimos registrando información sobre si el parto fue referido o no desde otro hospital. Si no lo tuviéramos en cuenta, en los hospitales a los que son referidos los embarazos de riesgo se observaría una frecuencia de defectos congénitos más alta que la esperada, mientras que en los hospitales de los que proceden la frecuencia registrada

sería menor que la que se esperaría si los partos no hubieran sido referidos a otro hospital. Dado que no todos los hospitales de España colaboran con el ECEMC, se pueden plantear las siguientes situaciones:

- Si en la Comunidad Autónoma colaboran con el ECEMC tanto el hospital al que son referidos los embarazos de riesgo y sus partos (hospital de referencia), como los hospitales de los que proceden los mismos, la frecuencia global observada en esa Autonomía no se verá alterada. El hecho de que se estén derivando partos de unos a otros hospitales, no alterará la frecuencia de la Comunidad, puesto que la mayor frecuencia registrada en los hospitales de referencia se ve compensada por la menor frecuencia observada en el resto de hospitales de la zona. Sólo habría variaciones si ciertos embarazos de riesgo se derivaran a otras Comunidades Autónomas.

- Si en la Comunidad Autónoma colabora el hospital de referencia y no lo hacen todos los hospitales que están refiriendo partos al primero, la frecuencia de defectos congénitos que registraremos en dicha Comunidad será relativamente alta.

- Si en la Comunidad Autónoma no colabora con el ECEMC el hospital de referencia y sí lo hacen los hospitales que refieren partos al mismo, registraremos una frecuencia relativamente baja de niños con defectos congénitos en la Comunidad.

Todos estos aspectos no invalidan los resultados, siempre que se interpreten teniéndolos en cuenta al analizar las cifras de frecuencia.

Pasamos, pues, a resumir los resultados de la Vigilancia Epidemiológica de DC por CCAA y Centros u Hospitales que colaboran con el ECEMC.

En la Tabla 3 mostramos la frecuencia global de defectos congénitos en cada Centro Colaborador (que aparece con el número asignado en el ECEMC) y en la Comunidad Autónoma a la que pertenecen. Los datos se ofrecen en los tres períodos de tiempo que hemos establecido, y que son:

- El primer período es el comprendido entre 1980 y 1985, o *período de referencia*, al ser el período previo a la aprobación en España de la ley que permite las IVEs por defectos congénitos. Como ya indicamos, la frecuencia registrada en dicho período será la *frecuencia base* con la cual podremos comparar las frecuencias registradas en períodos posteriores y al considerar los datos sobre las IVEs.

- El segundo período es el comprendido entre 1986 y 2000, por ser el período siguiente a la aprobación de la citada ley. Si comparamos la frecuencia registrada en estos

TABLA 3

PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2000 y 2001

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS+IVES (a), Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA	
	1980-1985			1986-2000			2001			1986-2000	2001
	Total	Malformados		Total	Malformados		Total	Malformados			
	RN	N.º	%	RN	N.º	%	RN	N.º	%		
1 :	—	—	—	7.201	79	1,10	—	—	—	1,01	—
6 :	12.444	257	2,07	33.026	325	0,98	—	—	—	0,98	—
36 :	—	—	—	8.905	74	0,83	997	4	0,40	0,85	0,40
45 :	20.221	241	1,19	—	—	—	—	—	—	—	—
61 :	4.143	31	0,75	7.630	66	0,87	—	—	—	0,87	—
62 :	2.873	91	3,17	18.191	348	1,91	1.117	15	1,34*	1,94	1,34*
68 :	—	—	—	26.420	360	1,36	1.479	16	1,08	1,36	1,08
70 :	—	—	—	1.520	21	1,38	—	—	—	1,38	—
76 :	—	—	—	2.851	63	2,21	115	2	1,74	2,21	1,74
79 :	—	—	—	14.436	170	1,18	1.229	13	1,06	1,18	1,06
94 :	—	—	—	15.478	110	0,71	2.026	10	0,49	0,71	0,49
109 :	—	—	—	7.634	80	1,05	1.445	8	0,55	1,03	0,55
128 :	—	—	—	1.496	8	0,53	728	3	0,41	0,53	0,41
ANDALUCÍA	39.681	620	1,56	144.788	1.704	1,18	9.136	71	0,78*	1,18	0,78*
74 :	—	—	—	7.165	117	1,63	524	5	0,95	1,65	0,95
90 :	—	—	—	5.030	31	0,62	502	0	0,00	0,64	0,00
91 :	—	—	—	5.169	97	1,88	518	10	1,93	1,86	1,93
121 :	—	—	—	303	3	0,99	39	1	2,56	0,99	2,56
ARAGÓN	—	—	—	17.667	248	1,40	1.583	16	1,01	1,41	1,01
17 :	—	—	—	3.699	57	1,54	279	5	1,79	1,78	2,14
52 :	2.182	41	1,88	1.542	29	1,88	—	—	—	1,88	—
53 :	—	—	—	10.433	156	1,50	843	7	0,83	1,50	0,83
55 :	2.964	73	2,46	9.270	166	1,79	323	3	0,93*	1,98	1,23
86 :	—	—	—	2.554	62	2,43	170	5	2,94	2,85	3,51
ASTURIAS	5.146	114	2,22	27.498	470	1,71	1.615	20	1,24*	1,84	1,42*
16:	2.235	61	2,73	7.670	188	2,45	505	2	0,40*	2,45	0,40*
130 :	—	—	—	—	—	—	395	14	3,54	—	3,54
BALEARES (b)	2.235	61	2,73	7.670	188	2,45	900	16	1,78	2,45	1,78
27 :	—	—	—	27.076	411	1,52	2.584	16	0,62	1,65	1,19
31 :	3.112	198	6,36	—	—	—	—	—	—	—	—
60 :	—	—	—	16.433	265	1,61	—	—	—	1,61	—
69 :	—	—	—	197	0	0,00	—	—	—	0,00	—
CANARIAS	3.112	198	6,36	43.706	676	1,55	2.584	16	0,62*	1,64	1,19*
28 :	—	—	—	32.257	614	1,90	3.027	38	1,26	2,27	1,26
126 :	—	—	—	478	12	2,51	413	12	2,91	2,51	2,91
CANTABRIA	—	—	—	32.735	626	1,91	3.440	50	1,45	2,28	1,45

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

TABLA 3 (Continuación)

PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2000 y 2001

CENTRO	RECÍEN NACIDOS									RECÍEN NACIDOS+IVES (a), Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA	
	1980-1985			1986-2000			2001			1986-2000	2001
	Total	Malformados		Total	Malformados		Total	Malformados			
	RN	N.º	%	RN	N.º	%	RN	N.º	%		
2 :	8.032	76	0,95	17.342	147	0,85	1.047	8	0,76	0,85	0,76
3 :	7.637	207	2,71	17.026	266	1,56	1.287	17	1,32*	1,57	1,24*
13 :	21.430	417	1,95	42.875	805	1,88	2.911	61	2,10	1,87	2,10
18 :	5.885	102	1,73	8.307	110	1,32	535	3	0,56*	1,32	0,56*
19 :	290	4	1,38	779	9	1,16	718	15	2,09	1,16	2,09
20 :	5.306	398	7,50	11.707	445	3,80	609	23	3,78*	3,81	3,78*
21 :	4.521	130	2,88	24.926	392	1,57	1.326	15	1,13*	1,57	1,06*
85 :	—	—	—	37.271	650	1,74	2.873	29	1,01	1,73	1,04
97 :	—	—	—	4.287	45	1,05	529	2	0,38	1,07	0,38
CAST.-LA MANCHA	53.101	1.334	2,51	164.520	2.869	1,74	11.835	173	1,46*	1,75	1,45*
9 :	8.446	115	1,36	16.159	146	0,90	937	9	0,96*	0,91	1,07*
14 :	9.720	82	0,84	16.660	161	0,97	921	13	1,41	0,96	1,41
38 :	12.794	268	2,09	28.037	492	1,75	1.703	33	1,94*	1,73	1,94*
40 :	6.839	59	0,86	—	—	—	—	—	—	—	—
51 :	12.610	493	3,91	27.074	1.140	4,21	1.591	48	3,02	4,23	3,50
64 :	—	—	—	4.021	60	1,49	—	—	—	1,49	—
73 :	—	—	—	5.344	79	1,48	316	3	0,95	1,50	0,95
84 :	—	—	—	14.110	209	1,48	1.166	13	1,11	1,48	1,11
CASTILLA Y LEÓN	50.409	1017	2,02	111.405	2.287	2,05	6.634	119	1,79	2,06	1,94
4 :	11.116	402	3,62	23.349	743	3,18	1.431	50	3,49	3,32	3,83
5 :	11.383	224	1,97	24.263	352	1,45	2.235	16	0,72*	1,45	0,72*
12 :	2.732	89	3,26	9.312	90	0,97	980	11	1,12*	0,97	1,12*
37 :	7.829	112	1,43	—	—	—	—	—	—	—	—
63 :	2.586	160	6,19	27.958	572	2,05	—	—	—	2,54	—
75 :	—	—	—	8.884	176	1,98	773	13	1,68	2,10	2,69
77 :	—	—	—	13.550	191	1,41	1.746	10	0,57	1,40	0,57
81 :	—	—	—	3.463	172	4,97	356	13	3,65	5,21	3,65
82 :	—	—	—	11.967	152	1,27	895	9	1,01	1,28	1,01
83 :	—	—	—	526	8	1,52	129	1	0,78	1,52	0,78
102 :	—	—	—	612	4	0,65	98	2	2,04	0,65	2,04
110 :	—	—	—	2.479	69	2,78	631	10	1,58	3,37	1,74
120 :	—	—	—	488	6	1,23	218	0	0,00	1,23	0,00
132 :	—	—	—	—	—	—	102	2	1,96	—	1,96
CATALUÑA	35.646	987	2,77	126.851	2.535	2,00	9.594	137	1,43*	2,18	1,59*

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

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

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

TABLA 3 (Continuación)

PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2000 y 2001

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS+IVES (a), Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA	
	1980-1985			1986-2000			2001			1986-2000	2001
	Total	Malformados		Total	Malformados		Total	Malformados			
	RN	N.º	%	RN	N.º	%	RN	N.º	%	%	%
33 :	—	—	—	2.012	18	0,89	736	7	0,95	0,89	0,95
46 :	15.854	166	1,05	18.283	51	0,28	2.405	0	0,00*	0,28	0,00*
50 :	3.908	75	1,92	16.934	271	1,60	486	4	0,82	1,71	0,82
71 :	—	—	—	9.508	129	1,36	—	—	—	1,39	—
80 :	—	—	—	2.326	56	2,41	—	—	—	2,41	—
111 :	—	—	—	1.702	28	1,65	412	3	0,73	1,65	0,73
116 :	—	—	—	4.980	62	1,24	1.383	9	0,65	1,24	0,65
118 :	—	—	—	422	4	0,95	19	0	0,00	0,95	0,00
122 :	—	—	—	1.824	12	0,66	1.064	1	0,09	0,66	0,09
123 :	—	—	—	3.102	39	1,26	1.199	8	0,67	1,26	0,67
124 :	—	—	—	3.533	84	2,38	1.758	30	1,71	2,29	1,71
125 :	—	—	—	2.208	65	2,94	1.521	31	2,04	2,94	2,04
131 :	—	—	—	—	—	—	239	1	0,42	—	0,42
COM. VALENCIANA	19.762	241	1,22	66.834	819	1,23	11.222	94	0,84*	1,26	0,84*
23 :	10.576	95	0,90	22.240	753	3,39	1.553	52	3,35**	3,34	3,10**
87 :	—	—	—	26.488	532	2,01	2.500	41	1,64	1,98	1,68
98 :	—	—	—	3.824	94	2,46	478	7	1,46	2,48	1,46
99 :	—	—	—	4.602	126	2,74	—	—	—	2,80	—
100 :	—	—	—	646	3	0,46	386	11	2,85	0,46	2,60
104 :	—	—	—	4.438	85	1,92	369	2	0,54	2,00	0,54
EXTREMADURA	10.576	95	0,90	62.238	1.593	2,56	5.286	113	2,14**	2,55	2,06**
24 :	7.996	100	1,25	7.025	39	0,56	—	—	—	0,56	—
25 :	8.847	156	1,76	6.364	14	0,22	1.150	1	0,09*	0,22	0,09*
29 :	29.874	601	2,01	53.640	747	1,39	3.372	39	1,16*	1,38	1,16*
78 :	—	—	—	1.072	34	3,17	—	—	—	3,17	—
92 :	—	—	—	5.463	52	0,95	—	—	—	1,01	—
119 :	—	—	—	1.028	21	2,04	381	5	1,31	2,04	1,31
127 :	—	—	—	972	0	0,00	—	—	—	0,00	—
GALICIA	46.717	857	1,83	75.564	907	1,20	4.903	45	0,92*	1,20	0,92*
39 :	12.746	476	3,73	22.056	200	0,91	2.064	1	0,05*	0,91	0,05*
129 :	—	—	—	—	—	—	304	9	2,96	—	2,96
LA RIOJA	12.746	476	3,73	22.056	200	0,91	2.368	10	0,42*	0,91	0,42*
8 :	—	—	—	10.763	85	0,79	3.124	21	0,67	0,74	0,67
32 :	12.638	366	2,90	4.637	98	2,11	—	—	—	2,11	—
34 :	461	7	1,52	—	—	—	—	—	—	—	—
56 :	11.826	126	1,07	49.523	638	1,29	3.446	33	0,96	1,23	0,78
93 :	—	—	—	15.622	122	0,78	2.505	20	0,80	0,77	0,80
96 :	—	—	—	12.500	63	0,50	—	—	—	0,51	—
112 :	—	—	—	1.042	14	1,34	148	2	1,35	1,25	1,35
113 :	—	—	—	2.187	24	1,10	509	8	1,57	1,10	1,57
114 :	—	—	—	1.610	32	1,99	—	—	—	1,99	—
115 :	—	—	—	10.764	172	1,60	2.949	19	0,64	1,98	1,51
117 :	—	—	—	294	1	0,34	—	—	—	0,34	—
133 :	—	—	—	—	—	—	447	7	1,57	—	1,57
MADRID	24.925	499	2,00	108.942	1.249	1,15	13.128	110	0,84*	1,16	0,99*

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

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

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

TABLA 3 (Continuación)

PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDOS MALFORMADOS POR CENTRO Y COMUNIDAD AUTÓNOMA
EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2000 y 2001

CENTRO	RECIÉN NACIDOS									RECIÉN NACIDOS+IVES (a), Y PARTOS REFERIDOS EN CENTROS DE PROCEDENCIA	
	1980-1985			1986-2000			2001			1986-2000	2001
	Total	Malformados		Total	Malformados		Total	Malformados			
	RN	N.º	%	RN	N.º	%	RN	N.º	%	%	%
30 :	7.673	168	2,19	19.304	399	2,07	1.566	34	2,17	2,08	2,17
35 :	1.131	11	0,97	13.899	146	1,05	901	7	0,78	1,06	0,78
59 :	2.491	70	2,81	10.971	316	2,88	784	20	2,55	2,90	2,55
89 :	—	—	—	66.374	975	1,47	5.973	53	0,89	1,44	0,85
95 :	—	—	—	8.175	123	1,50	1.109	11	0,99	1,54	0,99
103 :	—	—	—	1.371	11	0,80	—	—	—	0,87	—
105 :	—	—	—	2.651	20	0,75	811	9	1,11	0,75	1,11
106 :	—	—	—	490	7	1,43	18	0	0,00	1,43	0,00
107 :	—	—	—	6.212	16	0,26	1.223	2	0,16	0,27	0,16
108 :	—	—	—	181	0	0,00	—	—	—	0,00	—
MURCIA	11.295	249	2,20	129.628	2.013	1,55	12.385	136	1,10*	1,55	1,08*
15 :	15.566	366	2,35	25.617	277	1,08	—	—	—	1,07	—
NAVARRA	15.566	366	2,35	25.617	277	1,08	—	—	—	1,08	—
7 :	24.617	919	3,73	44.458	442	0,99	3.888	21	0,54*	1,04	0,54*
41 :	3.254	143	4,39	—	—	—	—	—	—	—	—
48 :	3.015	42	1,39	—	—	—	—	—	—	—	—
54 :	1.849	46	2,49	—	—	—	—	—	—	—	—
57 :	15.571	161	1,03	—	—	—	—	—	—	—	—
58 :	2.863	55	1,92	17.732	272	1,53	2.306	20	0,87*	1,53	0,87*
65 :	266	8	3,01	1.337	11	0,82	—	—	—	0,82	—
66 :	38	0	0,00	7.528	231	3,07	597	8	1,34*	3,11	1,34*
PAÍS VASCO	51.473	1.374	2,67	71.055	956	1,35	6.791	49	0,72*	1,38	0,72*
101 :	—	—	—	3.132	31	0,99	—	—	—	1,02	—
ANDORRA	—	—	—	3.132	31	0,99	—	—	—	1,02	—
TOTAL ECEMC:	382.390	8.488	2,22	1.241.906	19.648	1,58	103.404	1.175	1,14*	1,62	1,19*

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

años con la observada en el período de referencia, la diferencia entre ambas cifras nos da una estimación del impacto que sobre la frecuencia neonatal de defectos congénitos están teniendo las IVEs.

- El tercer y último período considerado es el último año analizado, el año 2001, cuyos datos nos ofrecen una idea de cuál es la frecuencia actual.

La tabla está dividida en dos partes: la parte izquierda muestra la frecuencia en RN en los tres períodos considerados, mientras que la parte derecha de la tabla incluye la frecuencia calculada en los mismos períodos al sumar los datos

de las IVEs (en los casos en los que nos fueron enviados) a los de los recién nacidos, y al considerar los partos referidos en sus hospitales de procedencia.

Tanto en la mitad izquierda como en la mitad derecha de la tabla, para comprobar si existe una tendencia lineal creciente o decreciente de la frecuencia con el tiempo, hemos aplicado el Test de Tendencia Lineal (chi-cuadrado con un grado de libertad) y hemos considerado como estadísticamente significativos los resultados que implican valores de "p" inferiores a 0,05. Aparecen señalados con un asterisco (*) las Autonomías y hospitales en los que el valor del test de tendencia lineal indica que existe un descenso esta-

dísticamente significativo de la frecuencia a lo largo de los tres periodos analizados, y con dos asteriscos aquellos en los que existe un incremento igualmente significativo.

La última línea de la Tabla 3 muestra la prevalencia global de recién nacidos con defectos congénitos en el ECEMC, tal como ya indicamos en el apartado anterior, esta cifra está experimentando un descenso lineal estadísticamente significativo a lo largo de los tres periodos considerados. La prevalencia global ha pasado del 2,22% (entre 1980 y 1985), al 1,58% (entre 1986 y 2000), sufriendo de nuevo un descenso al 1,14% en el año 2001.

Si centramos ahora nuestra atención en los datos corregidos teniendo en cuenta las IVEs y los partos referidos (parte derecha de la Tabla 3), podemos comprobar que no se modifican prácticamente las cifras de frecuencia. Esto se debe a que, desafortunadamente, no disponemos de los datos de la totalidad de IVEs realizadas en todos los hospitales que colaboran con el ECEMC, sino muy al contrario son pocos los centros que envían el total de IVEs realizadas.

En lo que respecta a los datos de las CCAA, y ciñendo nuestros comentarios a los RN (es decir, sin tener en cuenta IVEs o partos referidos) observamos las siguientes variaciones a lo largo del tiempo (Tabla 3):

1º. La frecuencia global de RN con defectos congénitos ha sufrido un **descenso estadísticamente significativo** en 11 de las 17 Autonomías. Estas han sido: Andalucía, Principado de Asturias, Canarias, Castilla-La Mancha, Cataluña, Comunidad Valenciana, Galicia, La Rioja, Comunidad de Madrid, Región de Murcia, y País Vasco.

2º. La frecuencia global de RN con defectos congénitos está disminuyendo, si bien aun no alcanza significación estadística en otras 4 Autonomías más. Estas son: Aragón, las Islas Baleares (datos exclusivamente de Mahón y de Manacor), Cantabria y Castilla y León.

3º. La frecuencia global de RN con defectos congénitos ha sufrido un incremento significativo sólo en una Autonomía: Extremadura. Dicho incremento, ya comentado en anteriores ediciones de este Boletín, puede ser debido a la mejora en los últimos tiempos de la atención neonatal en esta Autonomía. Esta mejora, posibilita la atención en la propia región de los embarazos de riesgo y de los niños que nacen con problemas, que en épocas pasadas eran derivados a otras zonas con mejores dotaciones asistenciales, como por ejemplo Madrid.

4º. En el año 2001 (al igual que en el anterior) ningún hospital de la Comunidad Foral de Navarra colaboró con el ECEMC, si bien la tendencia observada hasta el año 1999 era también de descenso.

3. Prevalencia al Nacimiento de Defectos Congénitos Seleccionados

En la Tabla 4 mostramos la prevalencia al nacimiento de 33 defectos congénitos seleccionados por la frecuencia relativamente elevada que presentan al nacimiento, o bien por la considerable morbi-mortalidad que provocan. Los datos aparecen para los 3 periodos que venimos analizando.

Los defectos han sido dispuestos por orden decreciente de frecuencia, teniendo en cuenta la cifra registrada en el año 2001. Así, para cada defecto, y en cada uno de los tres periodos mencionados, especificamos el número de casos registrados, la prevalencia que ese número representa por cada 10.000 recién nacidos, y los límites de confianza de dicha prevalencia al 95%. Los límites de confianza nos indican dentro de qué rango puede oscilar la frecuencia poblacional de cada anomalía, teniendo en cuenta el tamaño de nuestra muestra. De este modo, si se imbrican los intervalos de confianza de dos cifras de frecuencia, podemos considerar que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambas. Asimismo, si dichos intervalos no se solapan, ello nos está indicando que existen diferencias significativas entre las frecuencias.

De los 33 tipos de DC analizados, en 21 está disminuyendo su prevalencia al nacimiento a lo largo del tiempo (63,6%), en 2 ha aumentado (6,1%) y en los 10 restantes no se observan variaciones significativas (30,3%).

1º. Defectos Congénitos cuya prevalencia en RN ha disminuido significativamente:

Al comparar las frecuencias en los tres periodos de tiempo, la prevalencia al nacimiento ha sufrido una disminución significativa en los siguientes DC: Hipospadias, Apéndice Preauricular, S. De Down, Angioma Cutáneo, Nevus, Defectos por Reducción de Extremidades, Sindactilia, Polidactilia Postaxial, Micrognatia/retrognatia, Labio Leporino ± Fissura del Paladar, Fisura del Paladar, Espina Bífida, Otras Malposiciones graves de Pies (diferentes del pie zambo), Anoftalmía/Microftalmía, Hernia Diafragmática, Onfalocele, Anencefalia, Encefalocele, Defecto de la Pared Corporal, y Agenesia Renal Bilateral.

2º. Defectos Congénitos cuya prevalencia en RN no se ha modificado significativamente: la prevalencia al nacimiento no ha sufrido variaciones significativas a lo largo de los tres periodos analizados en los siguientes DC: Pie Zambo Mayor, Polidactilia Preaxial, Atresia/estenosis de Ano/recto, Atresia/estenosis de Esófago, Hidrocefalia, Microcefalia, Anotia/Microtia, Otras Polidactilias, Genitales ambiguos, Gastrosquisis y Displasia renal. No obstante, la hidrocefalia ha pasado de una prevalencia de 4,2/10.000 en el periodo

TABLA 4

PREVALENCIA GLOBAL DE 33 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA,
EN TRES PERÍODOS DE TIEMPO: 1980-1985, 1986-2000 y 2001

DEFECTO	1980–1985			1986–2000			2001		
	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)	2046	16,47	(15,77–17,20)	13 2	12,77	(10,68–15,04)
Hipospadias *	692	18,10	(16,77–19,47)	1997	16,08	(15,38–16,79)	131	12,67	(10,59–14,93)
Apéndice preauricular *	481	12,58	(11,48–13,73)	1266	10,19	(9,64–10,76)	87	8,41	(6,74–10,27)
Síndrome de Down *	565	14,78	(13,58–16,02)	1494	12,03	(11,43–12,65)	84	8,12	(6,48–9,95)
Angiomas cutáneos *	501	13,10	(11,98–14,27)	1157	9,32	(8,79–9,86)	77	7,45	(5,88–9,20)
Nevus *	404	10,57	(9,56–11,62)	816	6,57	(6,13–7,03)	54	5,22	(3,92–6,71)
Reducción de extremidades *	272	7,11	(6,29–7,98)	784	6,31	(5,88–6,76)	50	4,84	(3,59–6,27)
Sindactilia *	301	7,87	(7,01–8,79)	623	5,02	(4,63–5,42)	45	4,35	(3,17–5,72)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial (5º dedo) * ..	277	7,24	(6,42–8,12)	715	5,76	(5,34–6,19)	43	4,16	(3,01–5,49)
Micrognatia o retrognatia *	246	6,43	(5,65–7,26)	771	6,21	(5,78–6,65)	43	4,16	(3,01–5,49)
Pie zambo mayor (a)	208	5,44	(4,73–6,20)	680	5,48	(5,07–5,89)	42	4,06	(2,93–5,38)
Labio leporino ± fisura paladar *	246	6,43	(5,65–7,26)	675	5,44	(5,03–5,85)	32	3,09	(2,12–4,26)
Fisura del paladar *	199	5,20	(4,51–5,95)	555	4,47	(4,10–4,85)	32	3,09	(2,12–4,26)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial (1º dedo)	90	2,35	(1,89–2,86)	347	2,79	(2,51–3,10)	29	2,80	(1,88–3,92)
Hidrocefalia *	148	3,87	(3,27–4,52)	521	4,20	(3,84–4,56)	27	2,61	(1,72–3,69)
Atresia/estenosis de ano/recto	97	2,54	(2,06–3,07)	263	2,12	(1,87–2,38)	26	2,51	(1,64–3,57)
Atresia/estenosis de esófago	88	2,30	(1,85–2,81)	226	1,82	(1,59–2,06)	21	2,03	(1,26–2,99)
Espina bífida *	181	4,73	(4,07–5,45)	383	3,08	(2,78–3,40)	18	1,74	(1,03–2,75)
Microcefalia	81	2,12	(1,68–2,60)	239	1,92	(1,69–2,18)	15	1,45	(0,81–2,39)
Anotia/Microtia	72	1,88	(1,47–2,34)	174	1,40	(1,20–1,62)	14	1,35	(0,74–2,27)
Agnesia renal unilateral **	22	0,58	(0,36–0,84)	125	1,01	(0,84–1,19)	14	1,35	(0,74–2,27)
Otras malposiciones mayores del pie (a) *	168	4,39	(3,75–5,08)	344	2,77	(2,48–3,07)	13	1,26	(0,67–2,15)
Anoftalmia o microftalmia *	94	2,46	(1,99–2,98)	220	1,77	(1,55–2,01)	12	1,16	(0,60–2,03)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	36	0,94	(0,66–1,27)	130	1,05	(0,87–1,23)	12	1,16	(0,60–2,03)
Hernia o agnesia diafragmática *	107	2,80	(2,29–3,35)	225	1,81	(1,58–2,06)	11	1,06	(0,53–1,90)
Genitales ambiguos	41	1,07	(0,77–1,43)	98	0,79	(0,64–0,95)	11	1,06	(0,53–1,90)
Onfalocele *	65	1,70	(1,31–2,14)	128	1,03	(0,86–1,22)	6	0,58	(0,21–1,26)
Anencefalia *	178	4,65	(4,00–5,36)	129	1,04	(0,87–1,23)	3	0,29	(0,06–0,85)
Gastrosquisis	21	0,55	(0,34–0,81)	51	0,41	(0,31–0,53)	3	0,29	(0,06–0,85)
Displasia renal	34	0,89	(0,62–1,21)	128	1,03	(0,86–1,22)	3	0,29	(0,06–0,85)
Encefalocele *	49	1,28	(0,95–1,67)	72	0,58	(0,45–0,72)	1	0,10	(0,00–0,54)
Defecto de pared corporal *	13	0,34	(0,18–0,58)	20	0,16	(0,10–0,25)	0	0,00	(0,00–0,36)
Agnesia renal bilateral *	22	0,58	(0,36–0,84)	59	0,48	(0,36–0,60)	0	0,00	(0,00–0,36)

LC: Límites de confianza.

(a): Reducibles pasivamente (mediante maniobras) o irreducibles.

*: Tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.

**: Tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

1986–2000 a una prevalencia de 2,61/10.000 en el último año, lo que puede ser el indicio de que también empieza a decrecer.

3º. Defectos Congénitos cuya prevalencia en RN ha aumentado significativamente: Sólo la agnesia renal unilateral ha incrementado su cifra de prevalencia cuando comparamos los tres periodos de tiempo analizados. Este incremento se puede explicar como consecuencia de la generalización en la aplicación de técnicas diagnósticas, y en especial de la ecografía pre y perinatal.

4º. Este año, las cardiopatías congénitas, que son el grupo de defectos más frecuentes en nuestro medio, requieren una mención especial. Si comparamos los dos primeros periodos, es decir, antes (1980–1985) y después (1986–2000) de la legalización del aborto terapéutico, observamos un aumento significativo. Este hecho, se ha venido comentando como consecuencia de un diagnóstico más precoz, debido a la ecografía (o ecocardiografía), de aquellas cardiopatías que antes se diagnosticaban más tardíamente (cuando comenzaba a aparecer la sintomatología). Sin embargo, durante el año 2001, y tal y como vemos en la Tabla 4, ya ha comenzado a disminuir de forma estadísticamente signi-

ficativa la prevalencia al nacimiento de las cardiopatías, pasando de una frecuencia de 16,47 por 10.000 que presentaba en el período 1986-2000 a 12,77 por 10.000 en el 2001.

4. *Análisis Secular de la Prevalencia de los Defectos Congénitos Seleccionados*

La importancia del análisis secular de la prevalencia de los defectos congénitos al nacimiento en un medio determinado, radica (como ya hemos comentado) en el supuesto de que si en dicho medio se introduce un factor capaz de alterar el desarrollo prenatal, la frecuencia de tales alteraciones va a sufrir un incremento. Gracias a esa observación podríamos investigar a qué factor o factores puede ser debido el cambio. Asimismo, los eventuales descensos de la frecuencia pueden ser causados por la introducción de factores preventivos, por lo que su posible identificación resultaría igualmente del máximo interés.

Debido pues a su importancia, vamos a profundizar en el estudio de las frecuencias (esta vez, año a año, y no agrupadas en períodos) de 16 defectos congénitos. La selección de estos 16 defectos congénitos se ha realizado basándonos en dos criterios. Por un lado, por su frecuencia relativamente alta y por tener una morbi-mortalidad importante, por otro, por ser los defectos para los que generalmente se efectúa la vigilancia epidemiológica en el resto de los programas existentes en otros países.

Los 16 defectos analizados han sido: anencefalia, espina bífida, encefalocele, hidrocefalia, anoftalmía/microftalmía, anotia/microtia, fisura del paladar, labio leporino±fisura del paladar, atresia/estenosis de esófago, hernia diafragmática, atresia/estenosis de ano/recto, hipospadias, onfalocele, gastrosquisis, reducción de extremidades y Síndrome de Down.

Los resultados se muestran en la serie de Gráficas-1, en las cuales se representa la distribución por años de la prevalencia al nacimiento de cada uno de los defectos seleccionados. Dentro del eje de abscisas hemos agrupado en un solo punto el período comprendido entre 1980 y 1985. Como ya hemos explicado, esos años constituyen el *período de referencia*, de modo que la frecuencia registrada en dicho período se considera como *frecuencia basal* de cada defecto, al no haber variado a lo largo de ese lapso de tiempo y no estar modificada por la realización de IVEs.

En estas Gráficas-1 hemos representado, para cada defecto (excepto para el Síndrome de Down) la distribución del *total de casos*, la de los casos *aislados* y la de los *poliformados* (no sindrómicos).

Para efectuar el estudio de la distribución secular de la frecuencia se ha realizado un análisis de regresión lineal aplicando el test de la chi-cuadrado con un grado de libertad. Dicho test permite detectar si existe una tendencia lineal (creciente o decreciente) de la frecuencia a lo largo del tiempo. Al pie de cada gráfica aparecen los resultados de dicho análisis. Hemos considerado estadísticamente significativos aquellos resultados que implican un valor de "p" inferior a 0,05. Cuando el resultado del test es estadísticamente significativo, hemos detallado el valor de la chi-cuadrado, el valor de p, y el de la pendiente ("b") de la recta a la cual se ajusta la distribución. El valor de b es muy informativo, ya que aunque el resultado del test de tendencia lineal no sea significativo, nos indica cuál es la tendencia. De esta forma, si b es positiva sabemos que existe una tendencia creciente en el tiempo, y si b es negativa nos está indicando que la prevalencia tiende a disminuir a lo largo de los años. Asimismo, cuanto mayor es el valor absoluto de b, más vertical es la recta. Por ello, en todas las gráficas, independientemente de si hay o no una tendencia lineal significativa, figura el valor de la pendiente de la recta a la cual se ajusta la distribución del total de casos.

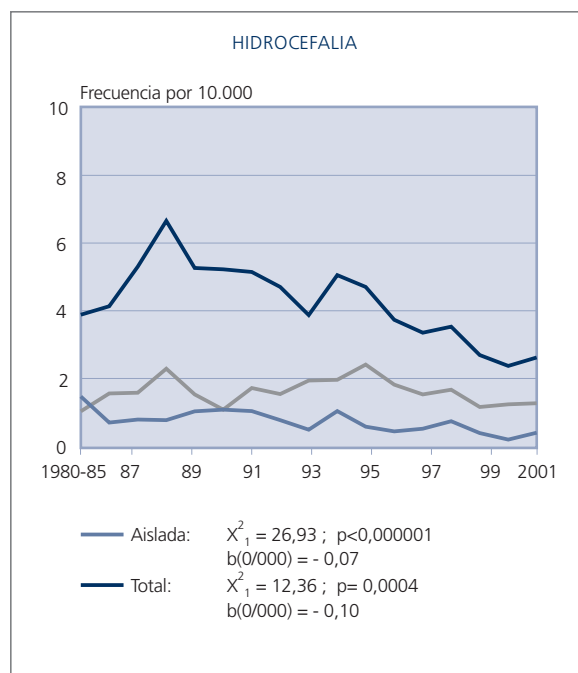
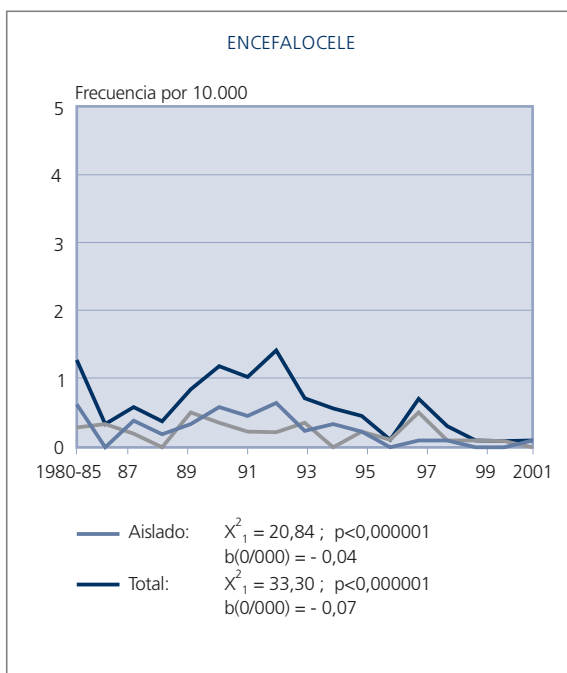
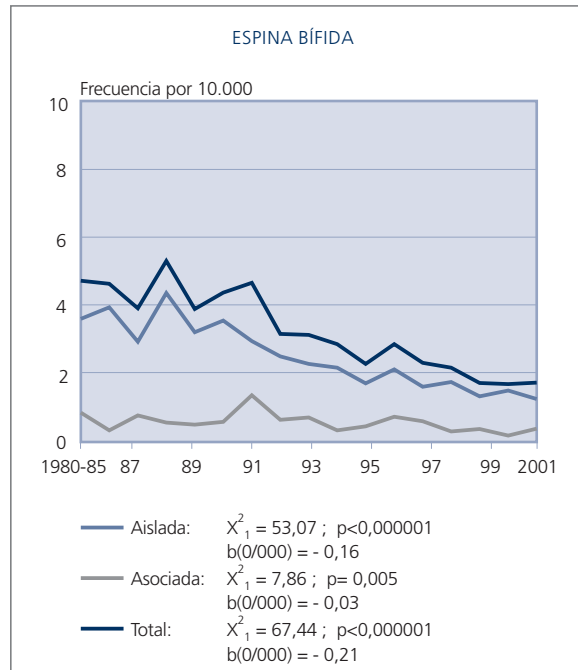
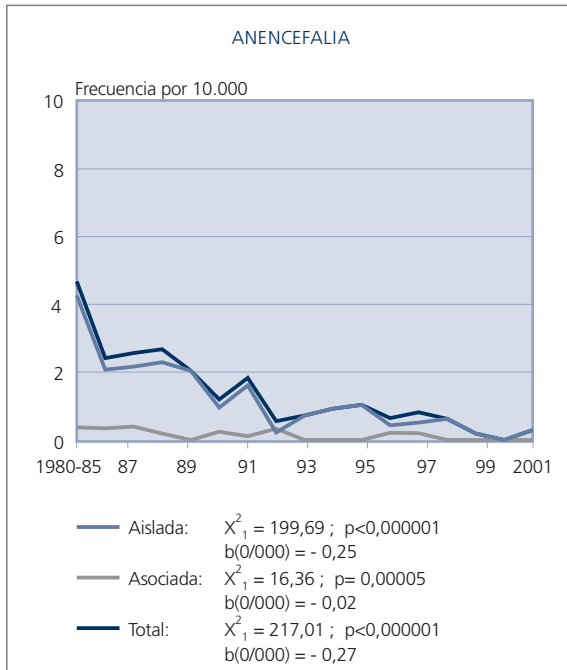
En las Gráficas-1 se observa que la prevalencia al nacimiento de 12 de los 16 defectos analizados muestra, para el total de casos, una tendencia lineal de descenso significativa a lo largo de los años. Estos son: la anencefalia, la espina bífida, el encefalocele, la hidrocefalia, la anoftalmía/microftalmía, la fisura del paladar, el labio leporino, la hernia diafragmática, el hipospadias, el onfalocele, la reducción de extremidades y el Síndrome de Down.

Los cuatro restantes: la anotia/microtia, la atresia/estenosis de esófago, la atresia/estenosis de ano/recto y la gastrosquisis, aun cuando el descenso no alcanza significación estadística, la tendencia es a disminuir, tal y como podemos ver por los valores negativos de la pendiente de la recta a la cual se ajusta la distribución (valor de b negativo para todos ellos).

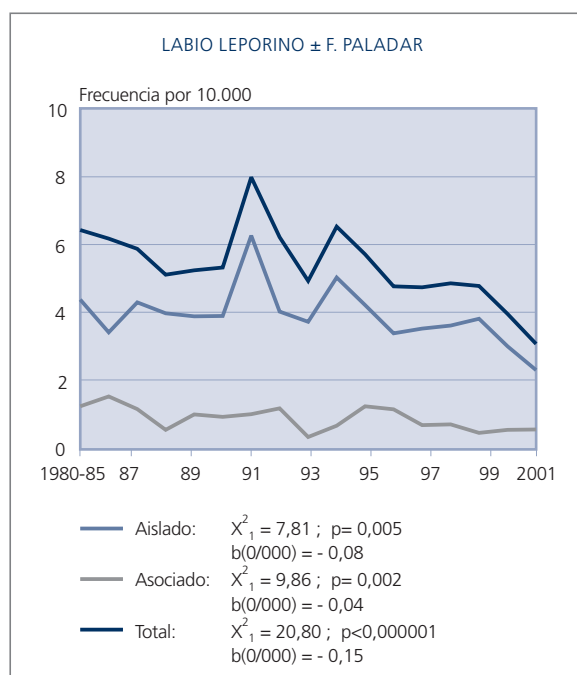
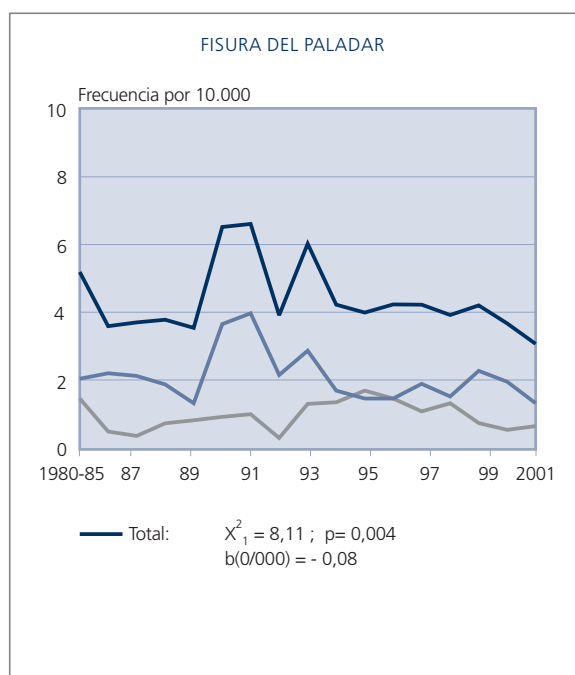
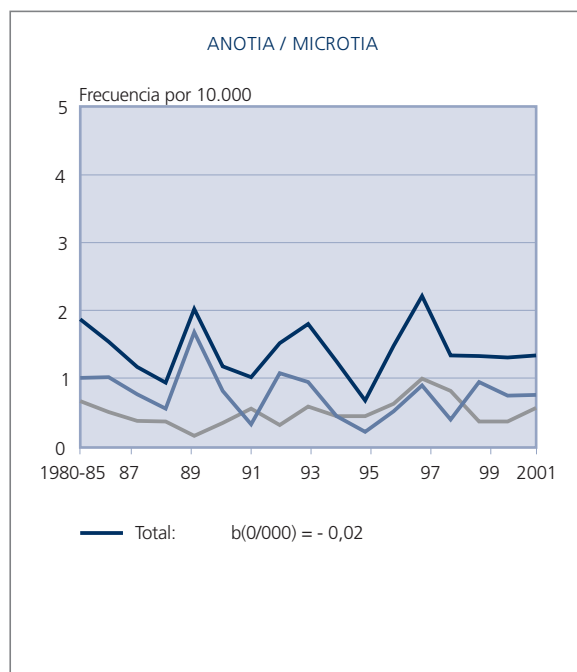
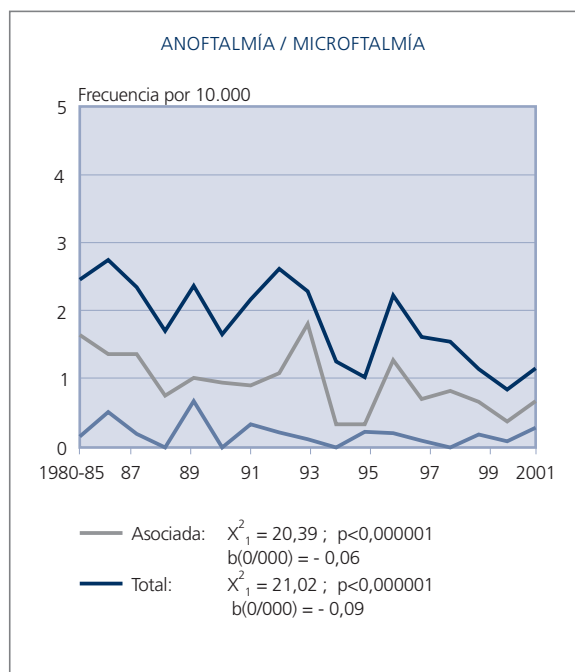
5. *Análisis Témporo-Espacial de los Defectos Congénitos Seleccionados*

En las Tablas 5 a 10 se muestran los datos de las cifras de prevalencia al nacimiento de 18 DC seleccionados (por su frecuencia, su alta morbi-mortalidad y por ser los generalmente considerados en los programas de vigilancia existentes en el resto del mundo), por CCAA y por los tres períodos de tiempo previamente definidos. En las tablas aparecen marcados con un * aquellos defectos que han mostrado una tendencia decreciente y significativa a lo largo de los tres períodos analizados en la Autonomía que se esté estudiando. Así mismo, aparecen marcados con dos ** aquellos en los que detectamos una tendencia creciente y significativa a lo largo del tiempo.

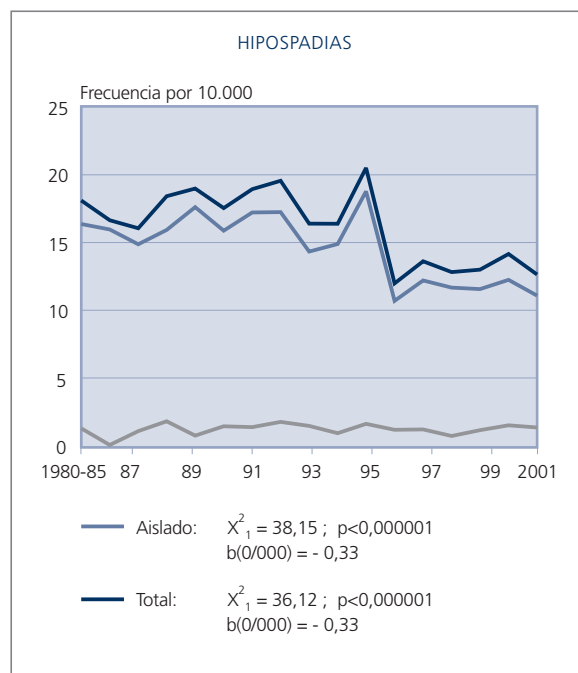
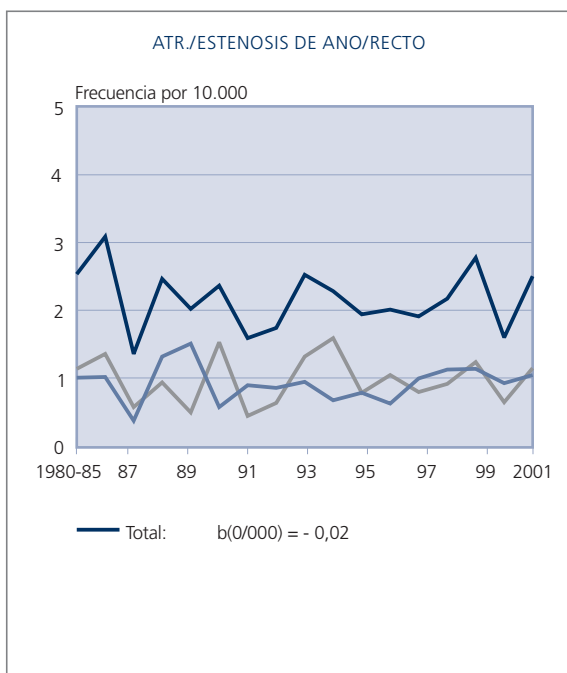
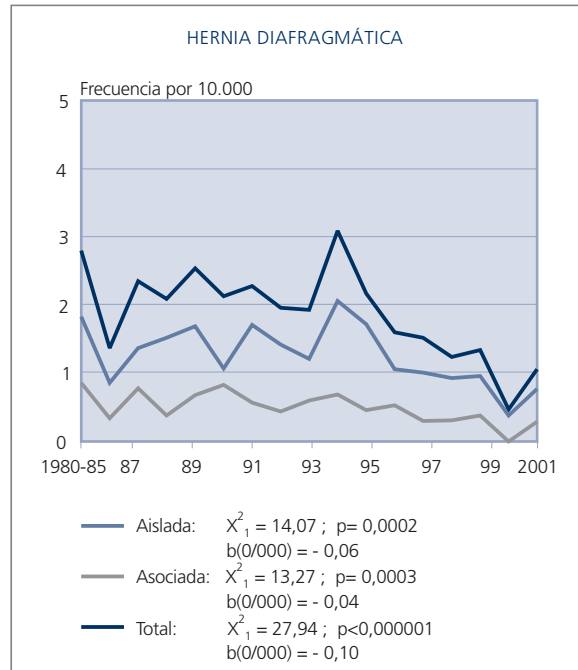
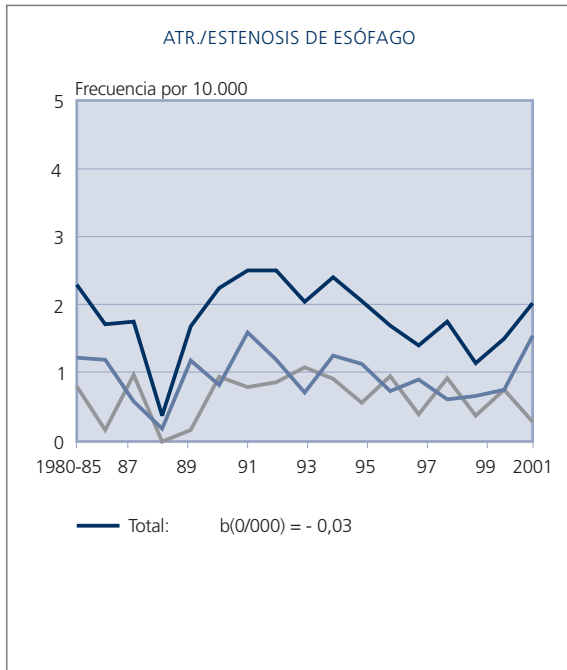
GRÁFICAS 1
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001



GRÁFICAS 1 (continuación)
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001



GRÁFICAS 1 (continuación)
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001



GRÁFICAS 1 (continuación)
ANÁLISIS SECULAR DE LA PREVALENCIA POR 10.000 DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

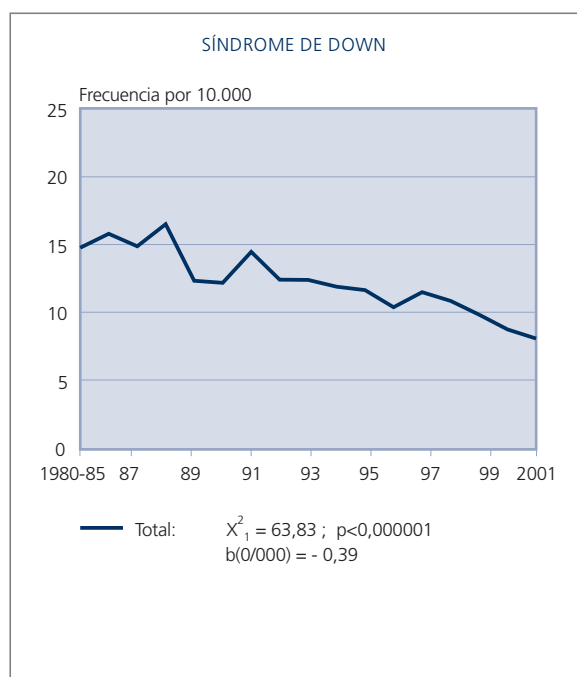
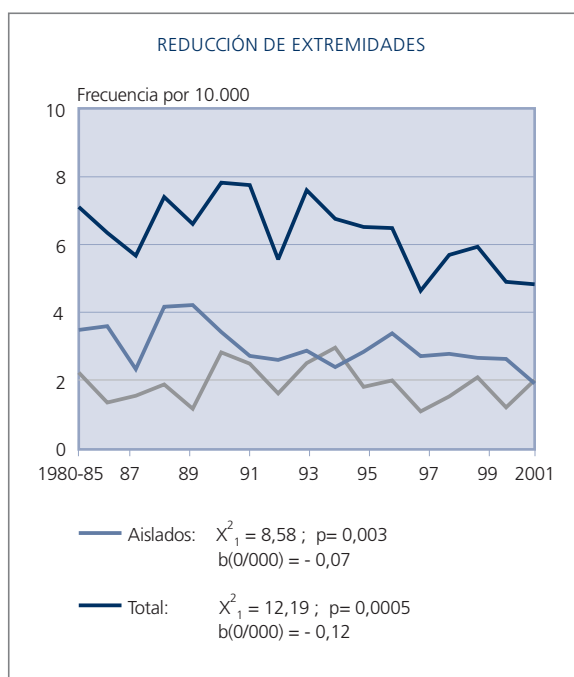
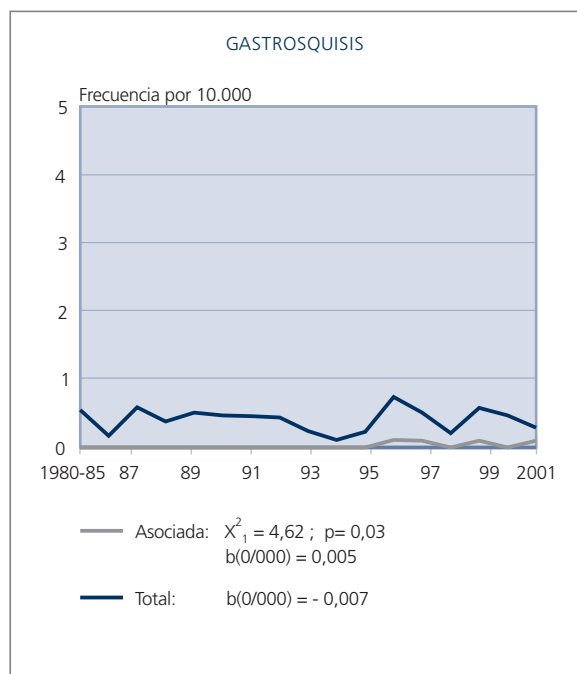
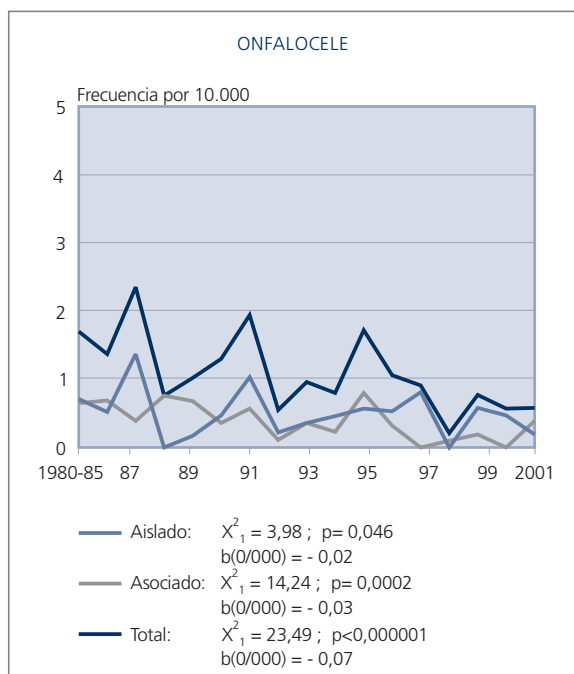


TABLA 5
PREVALENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERÍODOS DE TIEMPO

	Anencefalia			Espina bífida			Encefalocele		
	1980–1985	1986–2000	2001	1980–1985	1986–2000	2001	1980–1985	1986–2000	2001
Andalucía	4,54	1,11	0,00*	3,78	3,32	0,00	1,01	0,55	0,00
Aragón	–	0,57	6,32**	–	3,96	0,00	–	0,00	0,00
Asturias	3,89	0,36	0,00*	1,94	1,45	0,00	1,94	0,00	0,00*
Baleares (a)	0,00	0,00	0,00	13,42	2,61	0,00*	0,00	0,00	0,00
Canarias	0,00	0,00	0,00	3,21	2,97	0,00	6,43	0,46	0,00*
Cantabria	–	0,00	0,00	–	2,75	0,00	–	0,31	0,00
Cast.-La Mancha	5,08	1,46	0,00*	4,14	3,04	3,38	1,32	0,55	0,00*
Castilla y León	4,36	1,62	1,51*	4,76	3,23	3,01	1,39	0,63	0,00
Cataluña	5,61	0,55	0,00*	5,89	2,68	1,04*	1,68	0,32	0,00*
Com. Valenciana	3,54	0,90	0,00*	2,53	2,24	0,89	0,51	0,75	0,00
Extremadura	1,89	1,45	0,00	2,84	1,61	0,00	0,95	0,16	0,00
Galicia	4,28	1,32	0,00*	5,99	3,84	4,08	1,71	0,53	0,00*
La Rioja	6,28	0,45	0,00*	5,49	0,91	0,00*	0,78	0,45	0,00
Madrid	4,81	1,29	0,00*	3,21	3,03	1,52	1,60	0,92	0,00
Murcia	7,08	1,31	0,81*	8,85	4,47	4,84	1,77	1,00	0,81
Navarra	3,85	0,39	– *	7,07	1,56	– *	0,64	1,17	–
País Vasco	5,05	0,56	0,00*	4,27	4,08	0,00	0,78	0,56	0,00
Andorra	–	0,00	–	–	0,00	–	–	0,00	–
Total:	4,65	1,04	0,29*	4,73	3,08	1,74*	1,28	0,58	0,10*
Chi ² (k–1):	8,53	26,56	26,75	18,58	28,05	17,48	11,50	15,41	7,35
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 período de tiempo.

La anencefalia (Tabla 5), es el defecto congénito cuya disminución es más generalizada y significativa. El aparente incremento de la frecuencia de este defecto congénito en Aragón se debe al nacimiento de un solo caso durante el año 2001, por lo que se considera una lógica oscilación muestral.

Una vez analizada la distribución por CCAA y períodos de tiempo para los 18 defectos, hemos seleccionado un total de 6 para estudiar comparativamente la distribución secular año a año de su prevalencia en cada una de las 17 Comunidades Autónomas (representadas en la serie de Gráficas-2). Para efectuar este estudio témporo–espacial es preciso considerar defectos bastante frecuentes, ya que de otro modo se produce una dispersión de la muestra que impide obtener conclusiones de utilidad. Los 6 DC seleccionados para esta distribución por CCAA son: la *anencefalia*, la *espina bífida*, la *fisura del paladar*, el *labio leporino (con o sin fisura palatina)*, las *reducciones de extremidades* y el *síndrome de Down*. Los criterios de selección de estos defectos han sido, de nuevo, su frecuencia y su alta morbi–mortalidad.

Los resultados han sido los siguientes:

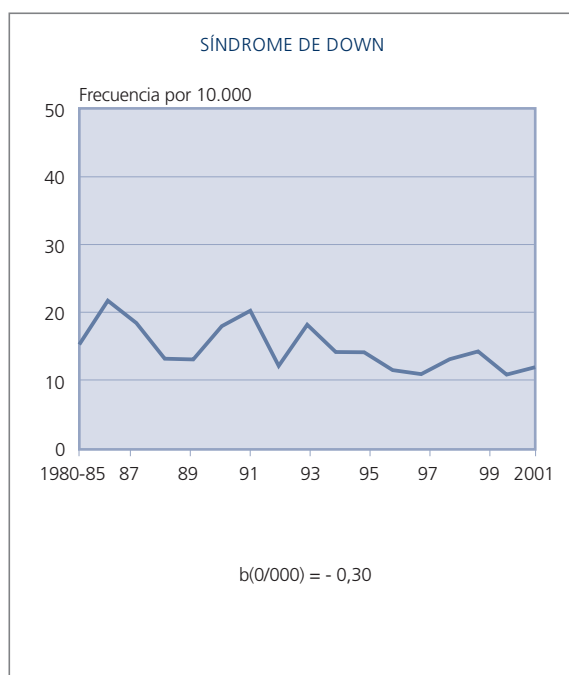
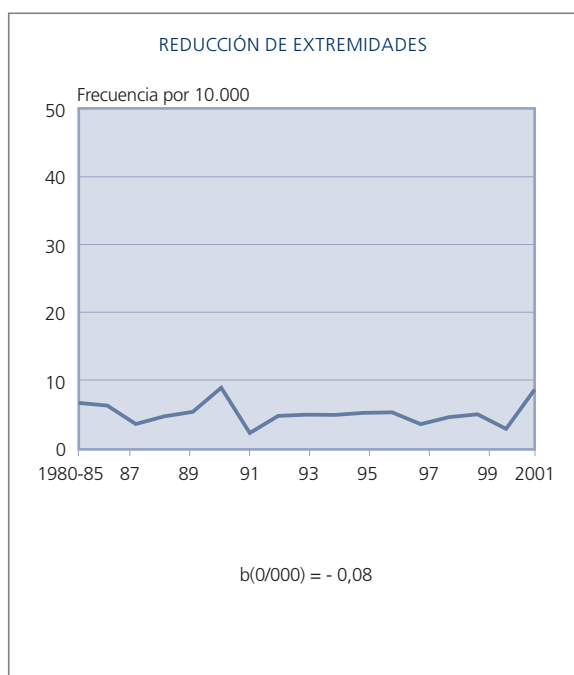
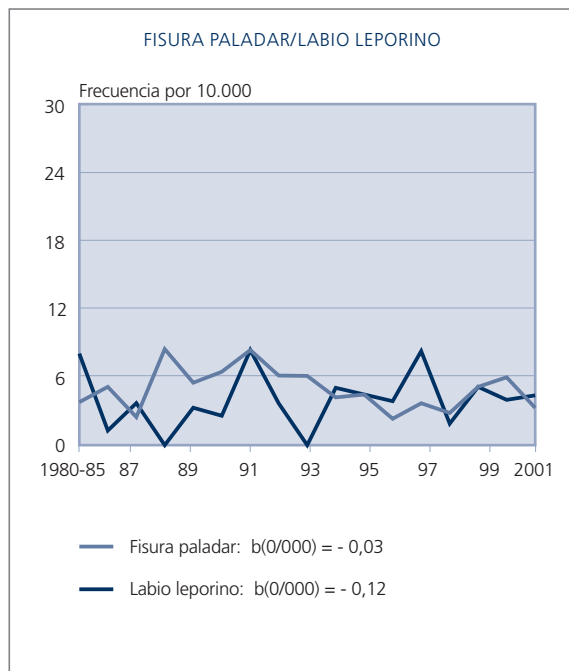
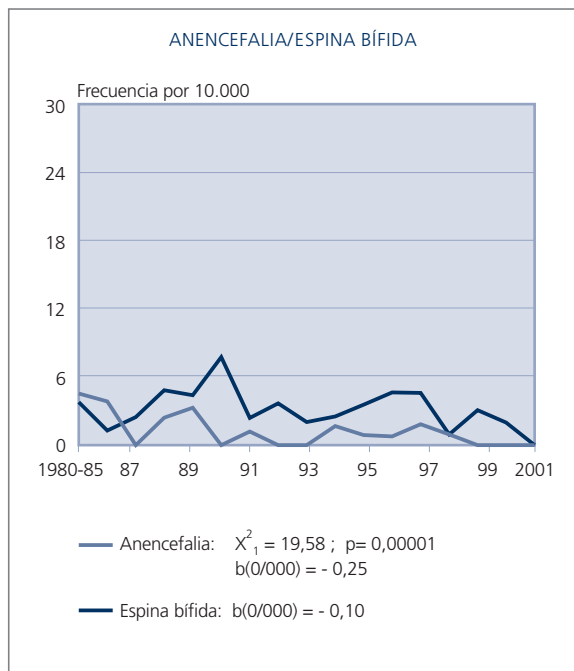
1. Anencefalia: Este DC ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo en todas las CCAA (ver los valores de “b” negativos en todas ellas), si bien el descenso es ya estadísticamente significativo en: Andalucía, Principado de Asturias, Castilla–La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Galicia, La Rioja, Comunidad de Madrid, Región de Murcia, Comunidad Foral de Navarra (en datos hasta 1999) y País Vasco.

2. Espina Bífida: Ha ido disminuyendo igualmente en todas las CCAA (ver los valores de “b” negativos en todas ellas). El descenso alcanza ya nivel de significación en Islas Baleares (datos de Mahón y Manacor), Cantabria, Castilla–La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Galicia, La Rioja, Comunidad de Madrid y Comunidad Foral de Navarra (en datos hasta 1999).

3. Fisura del Paladar: Sólo en dos Autonomías observamos una disminución significativa de este DC a lo largo de los años: en La Rioja y en la Región de Murcia. No obstante, la tendencia es decreciente también en Andalucía, Castilla–La Mancha, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Galicia, Comunidad de Madrid, Comunidad Foral de Navarra (en datos hasta 1999) y País Vasco. En el resto de las CCAA (Aragón, Islas Baleares, Canarias, Cantabria,

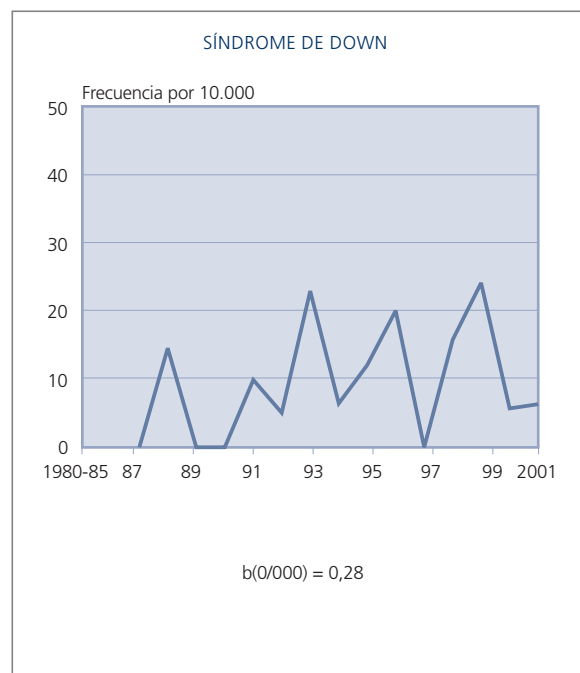
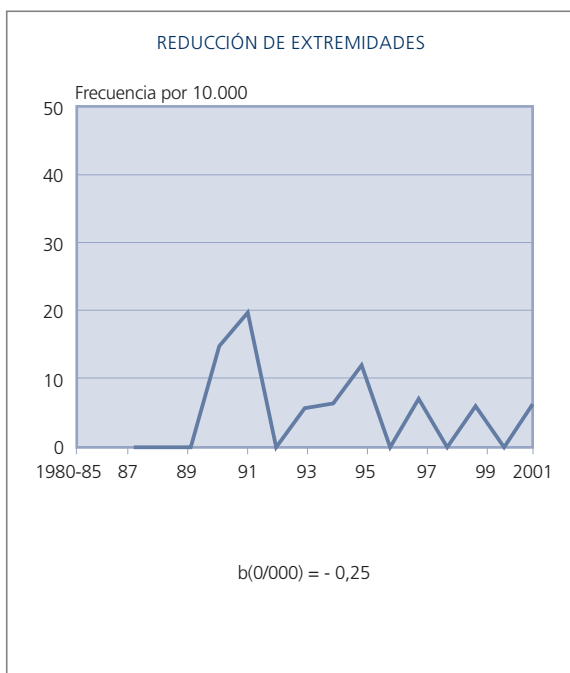
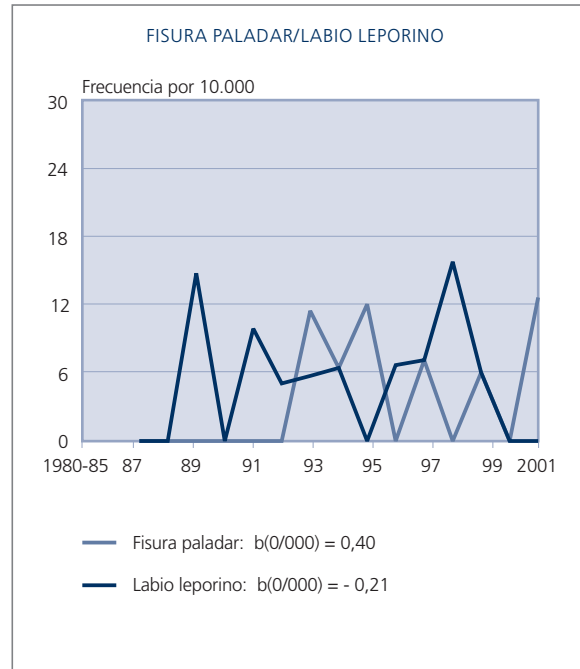
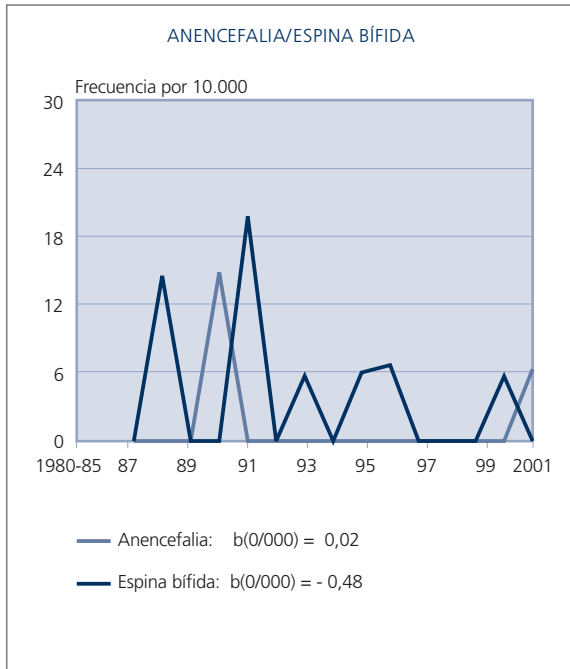
GRÁFICAS 2
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

ANDALUCÍA



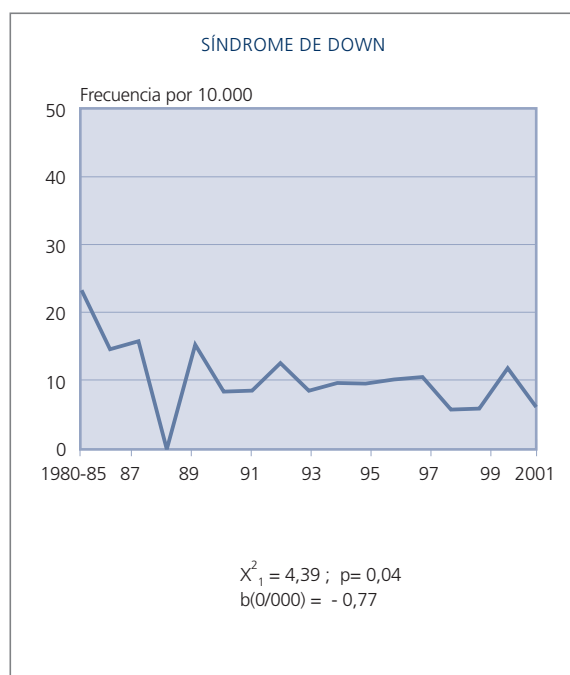
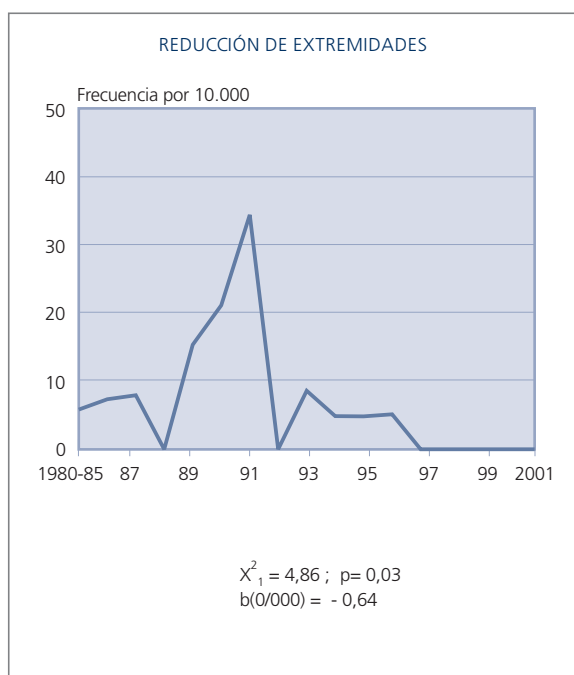
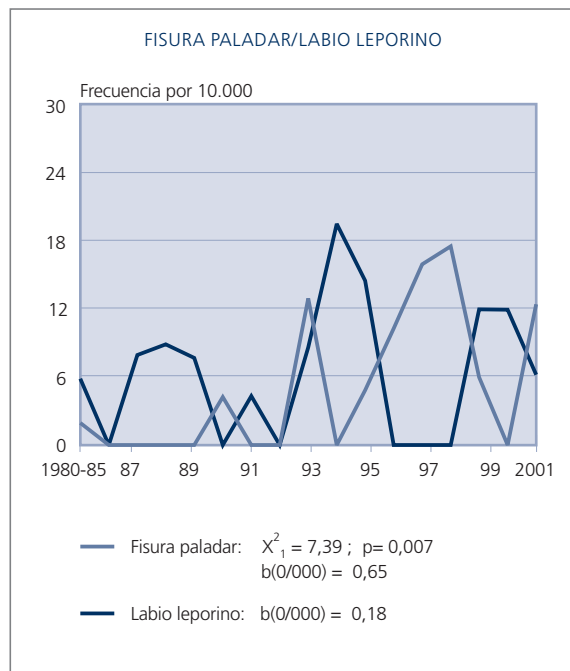
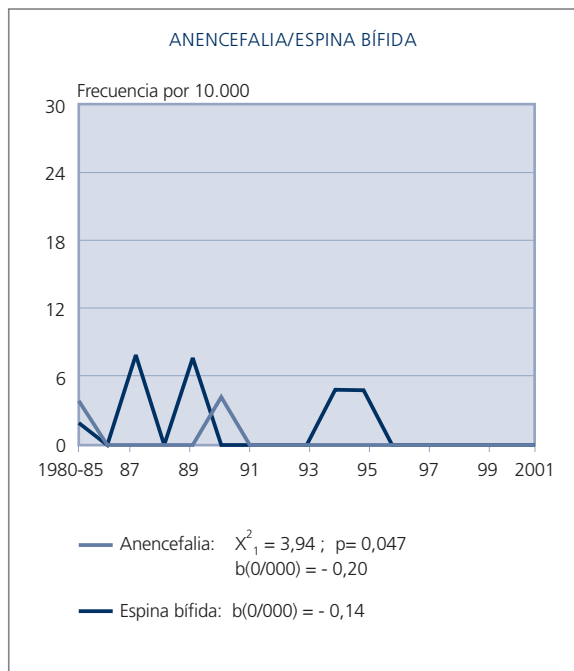
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

ARAGÓN



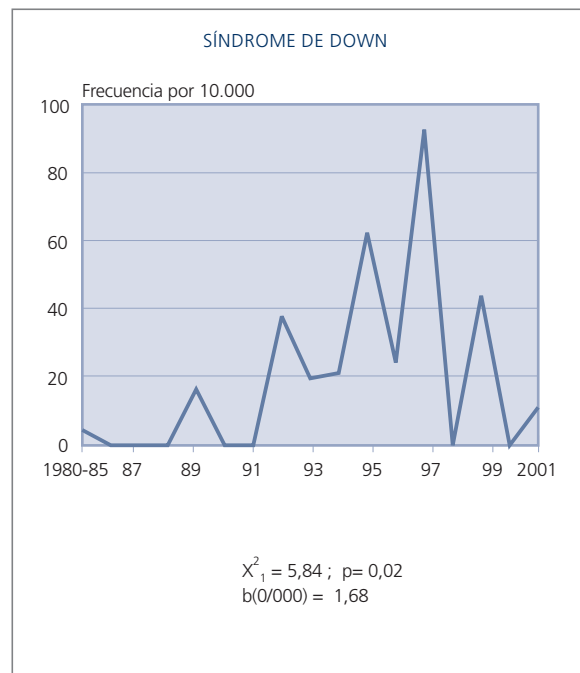
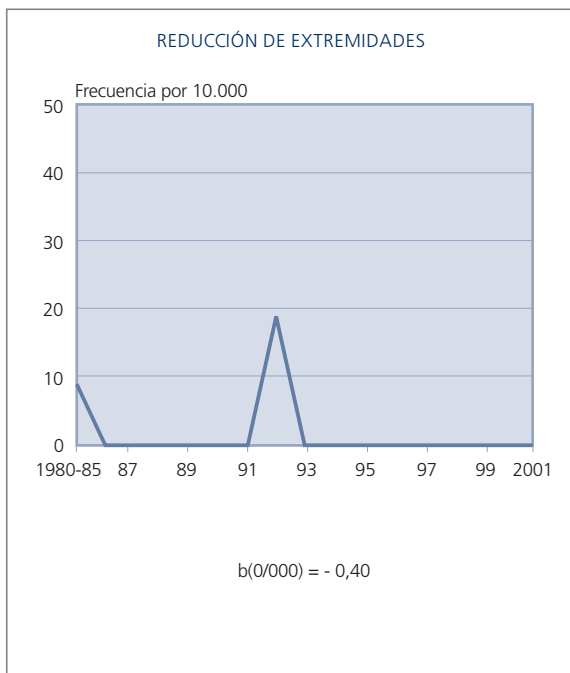
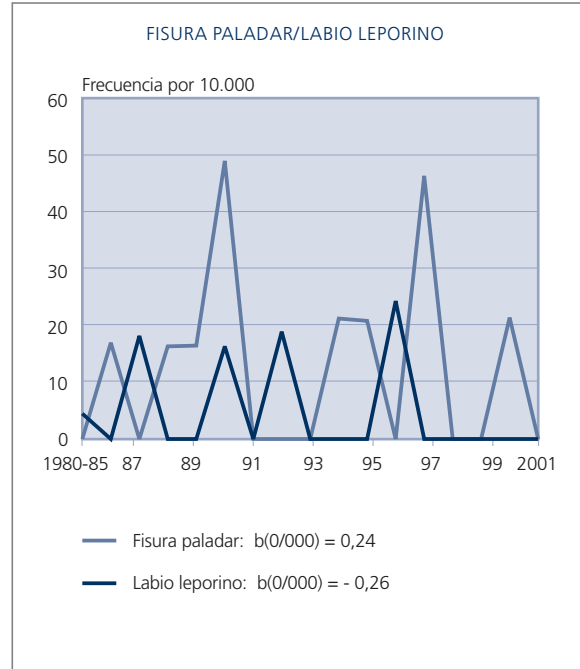
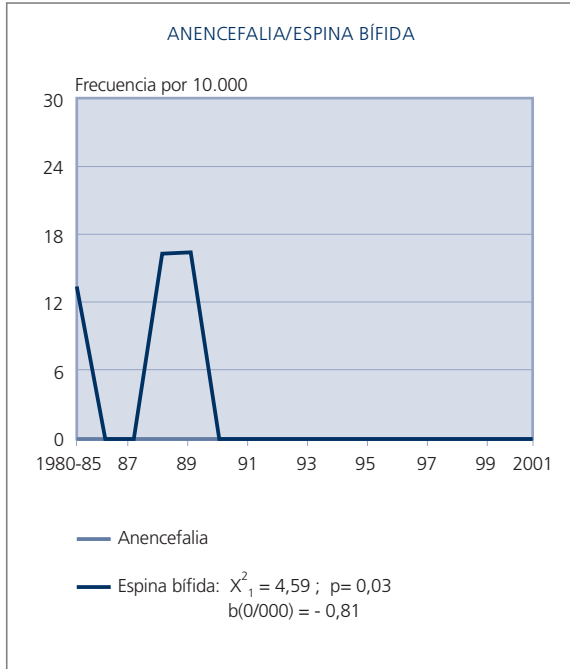
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

PRINCIPADO DE ASTURIAS



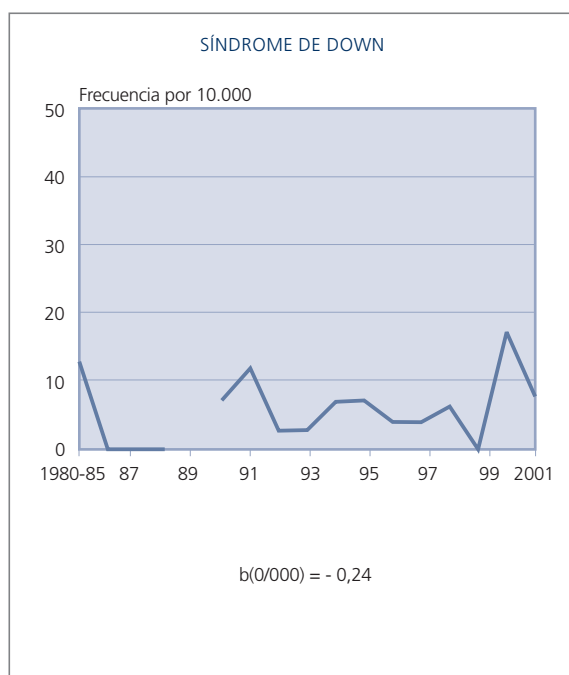
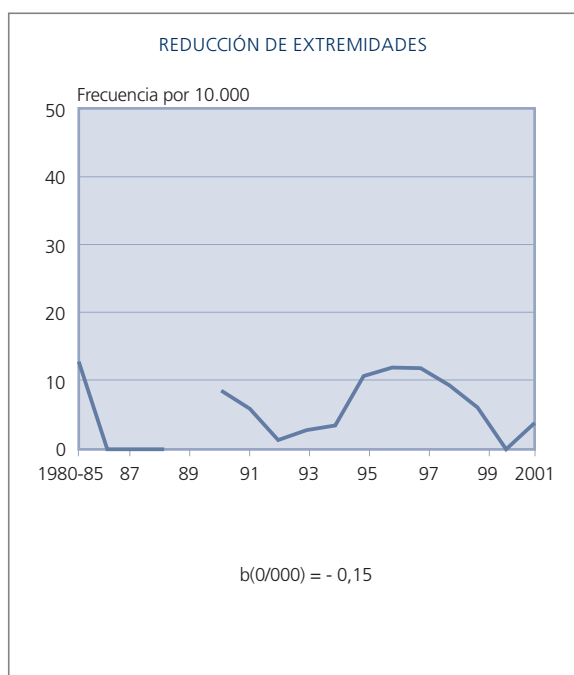
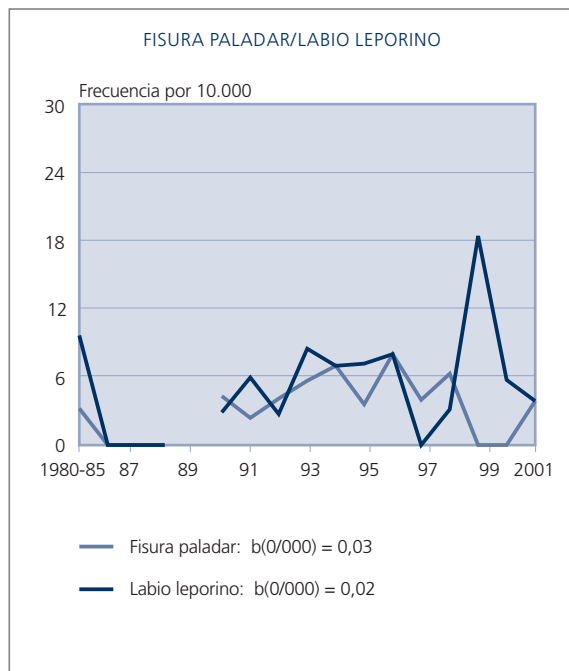
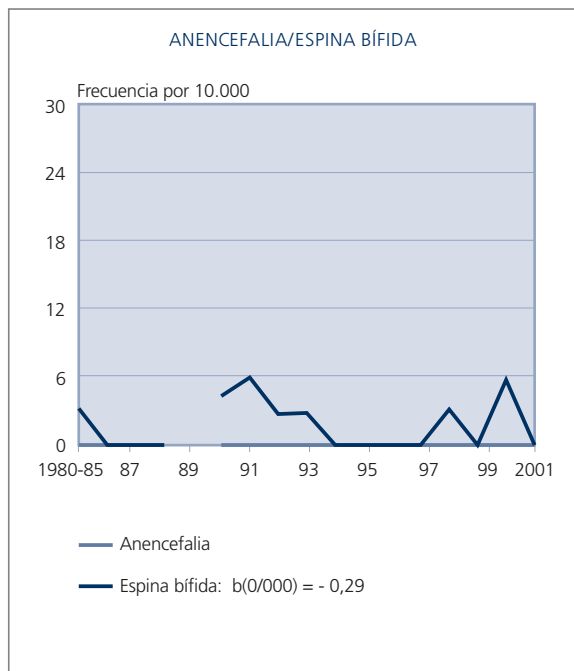
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

ISLAS BALEARES (DATOS DE MAHÓN Y DE MANACOR)



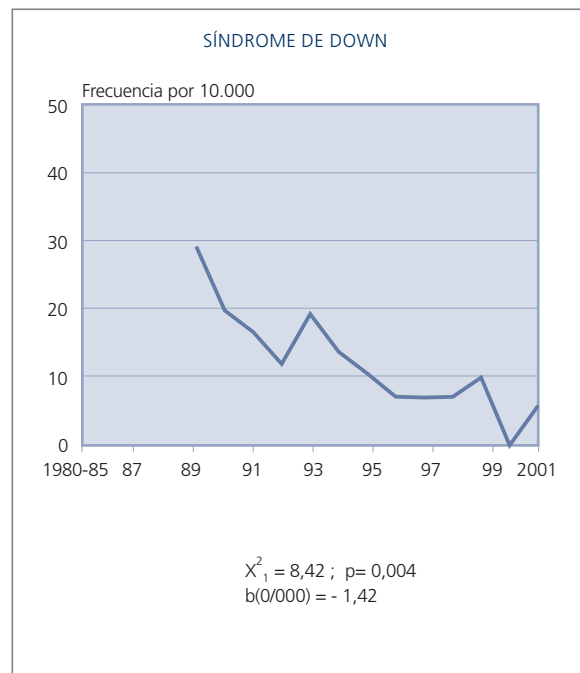
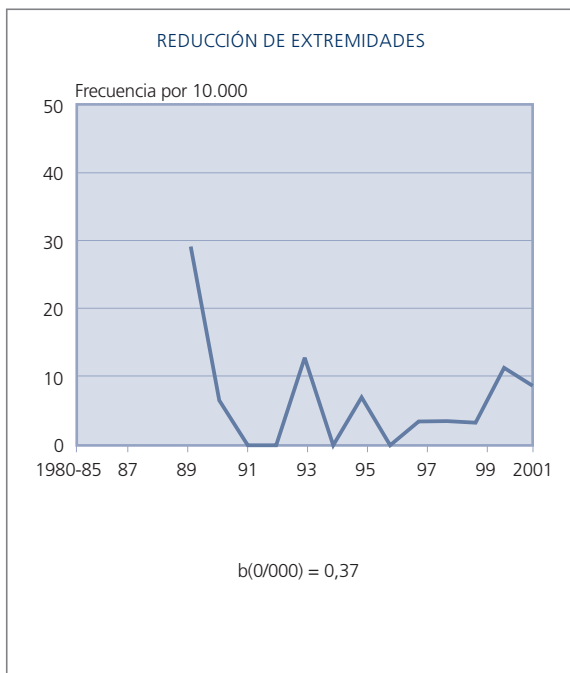
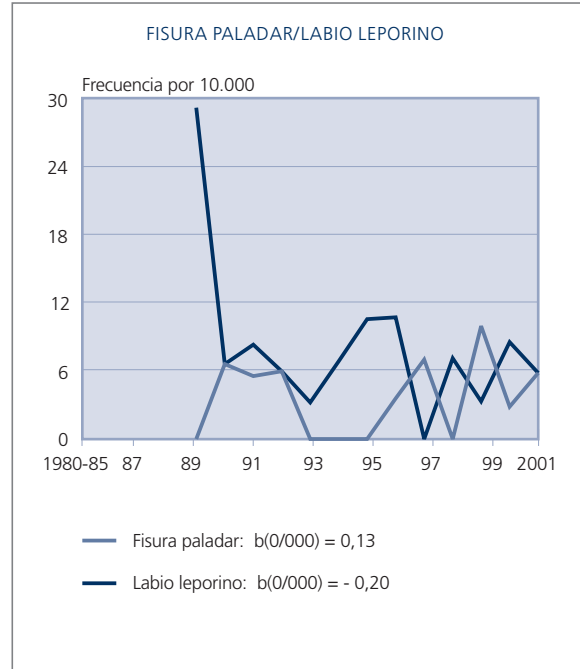
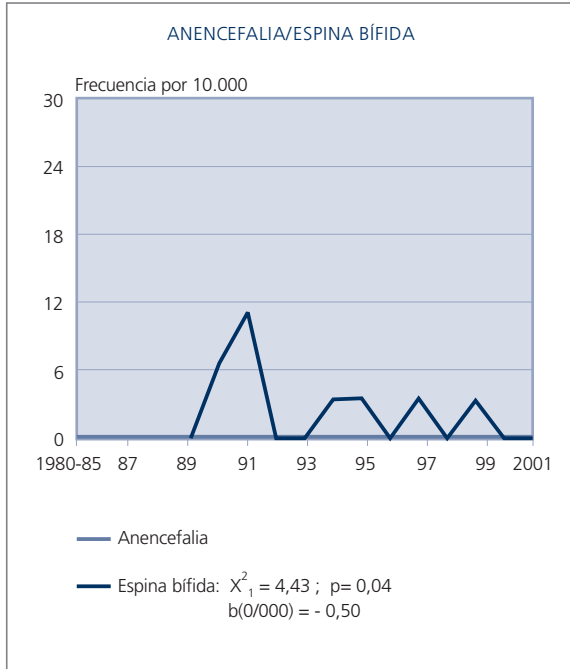
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

CANARIAS



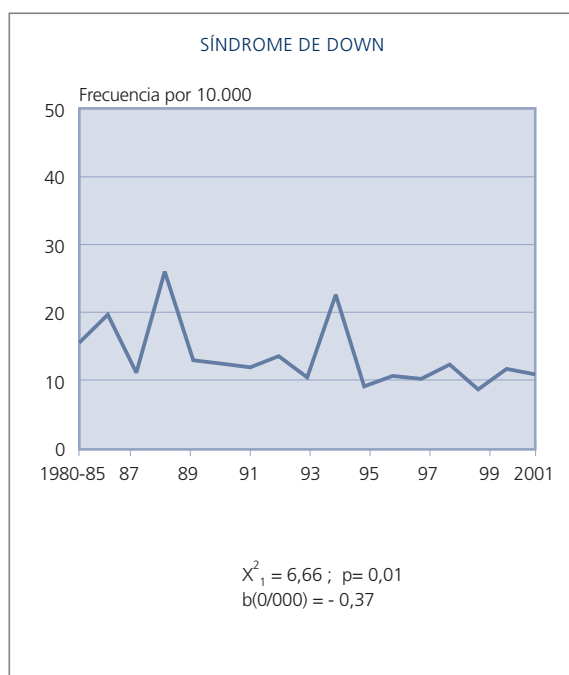
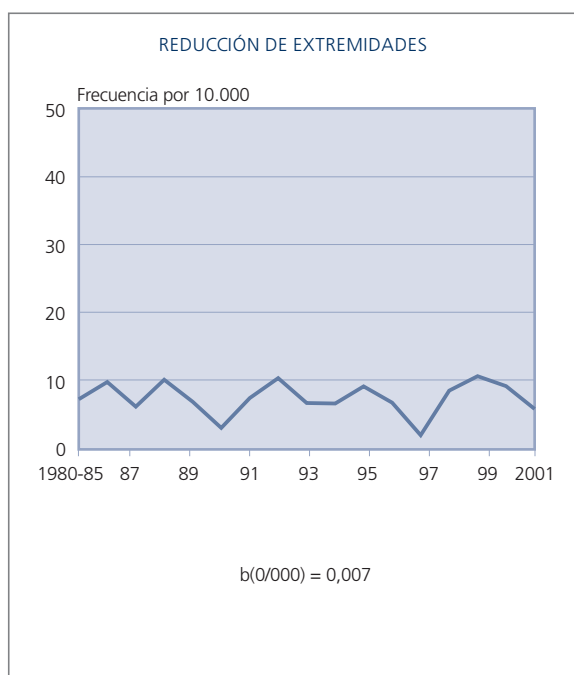
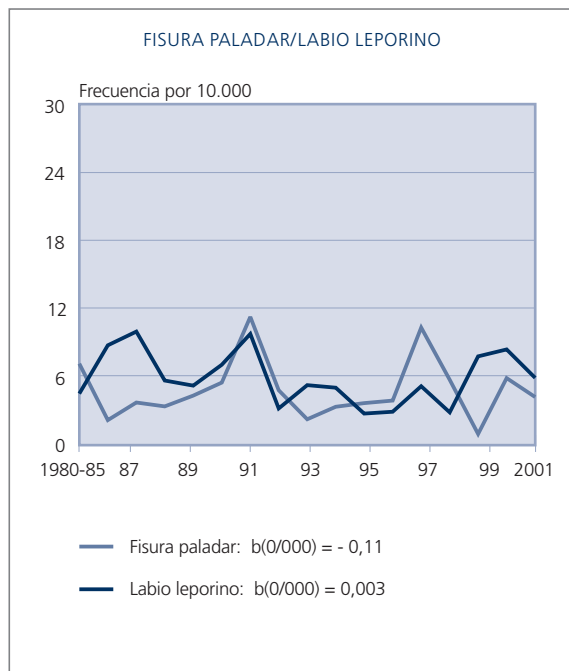
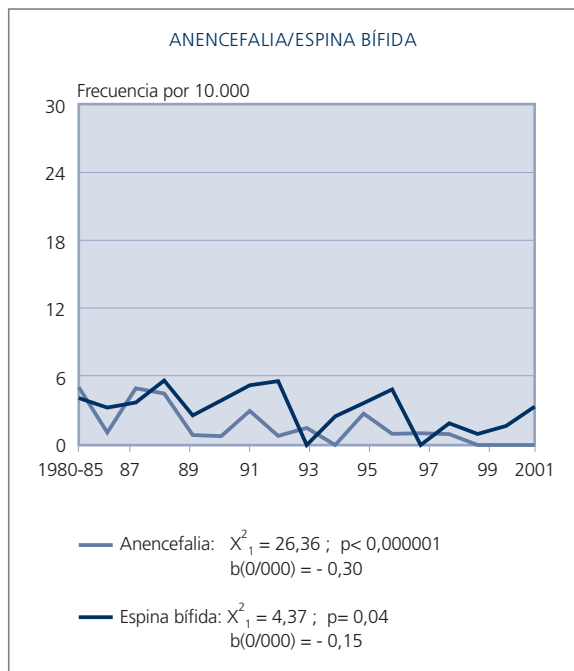
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

CANTABRIA



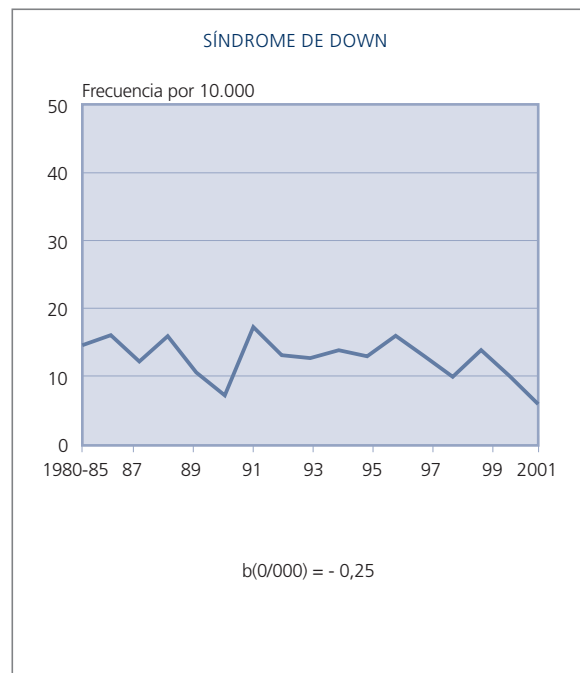
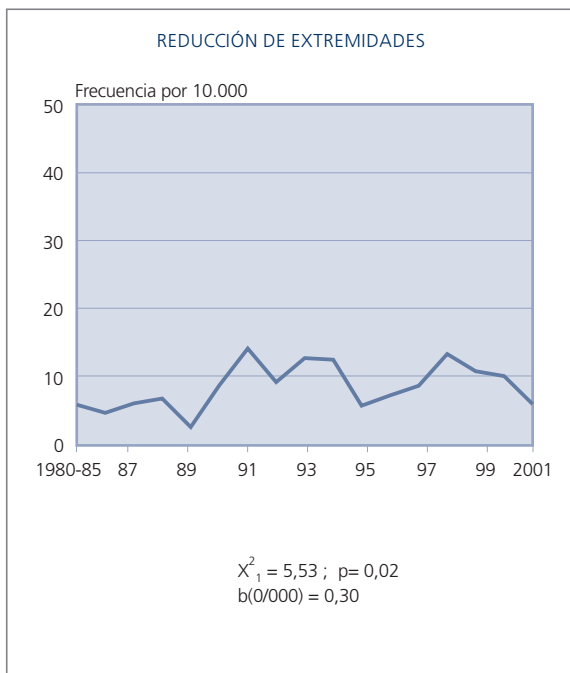
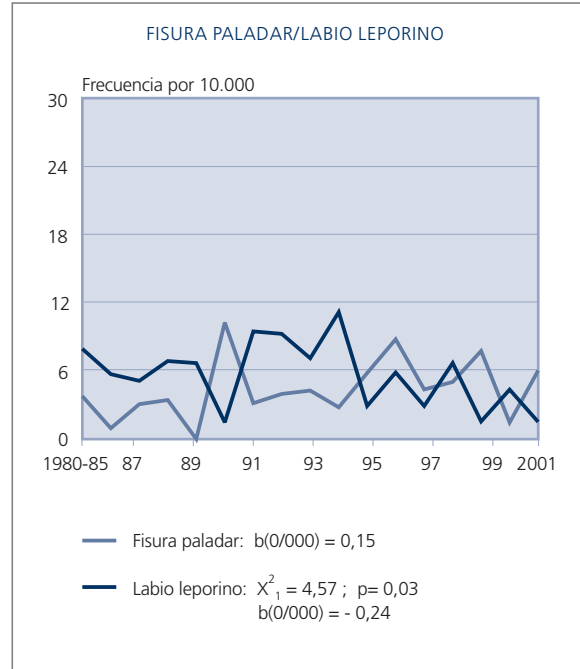
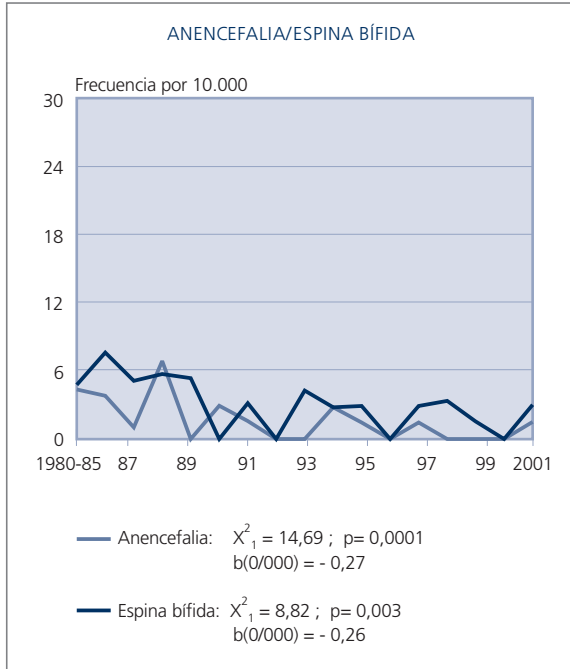
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

CASTILLA - LA MANCHA



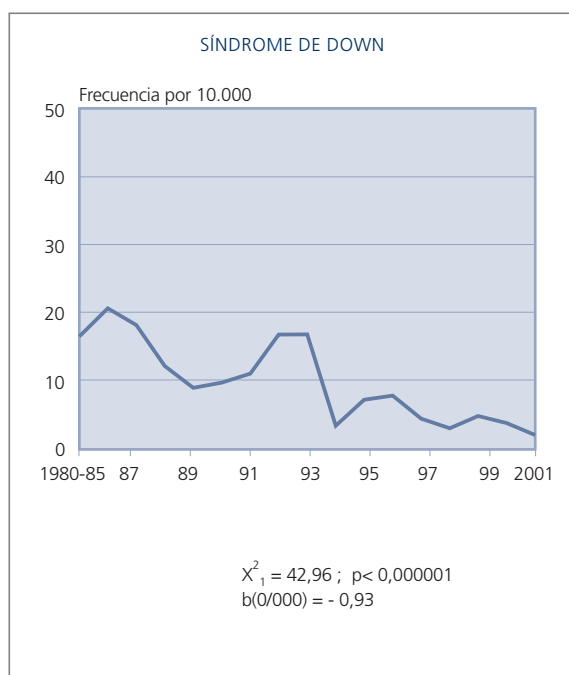
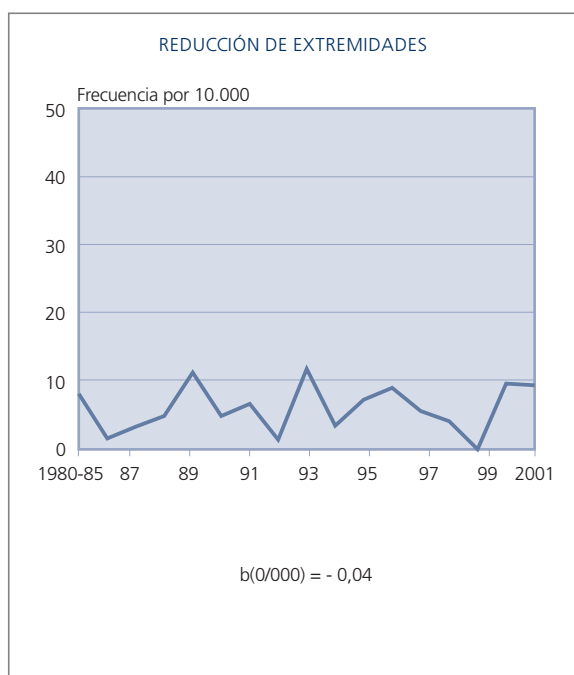
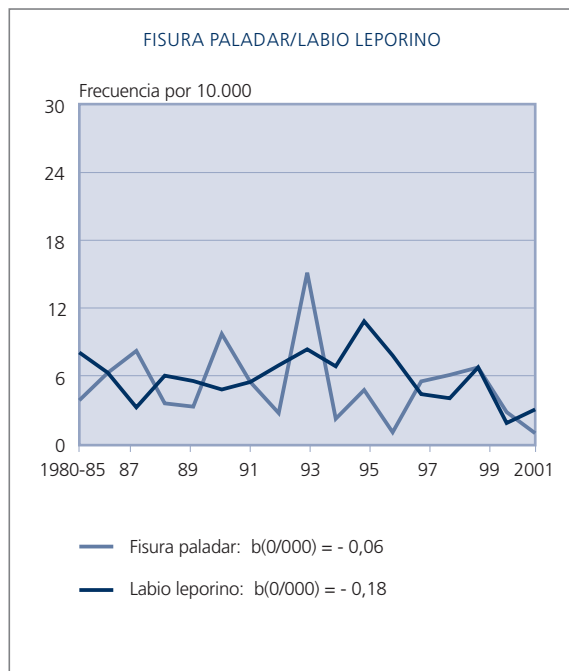
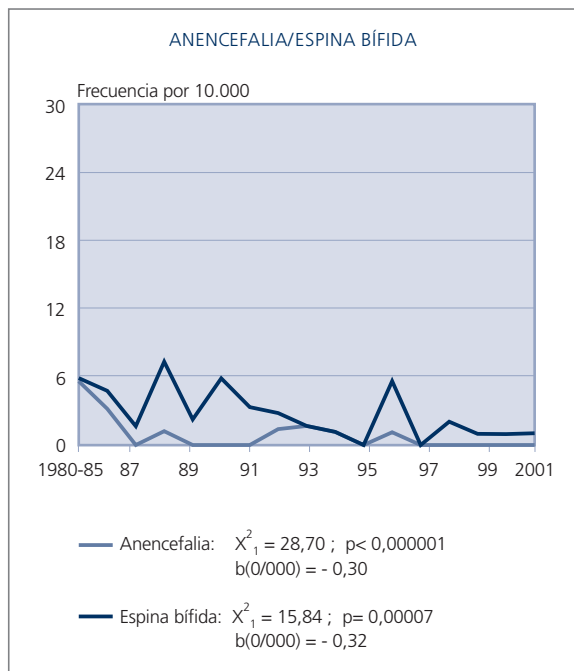
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

CASTILLA Y LEÓN



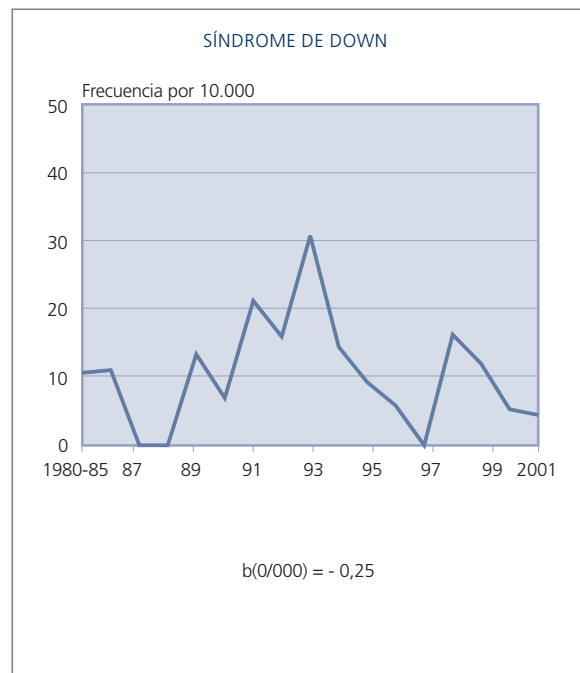
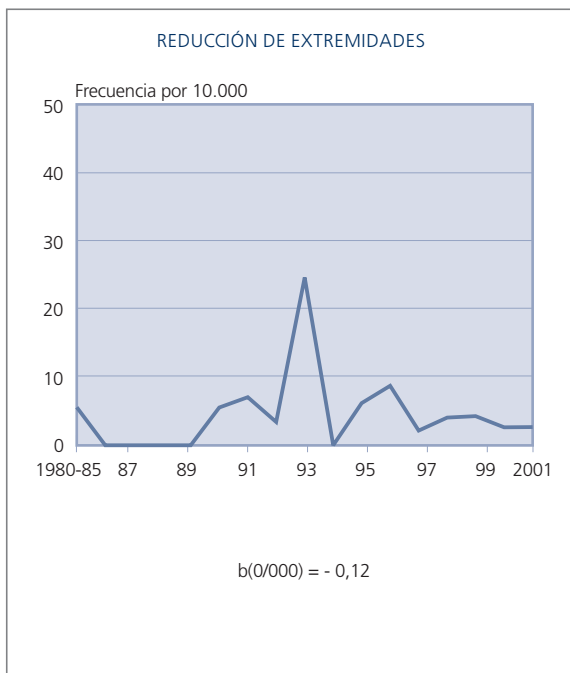
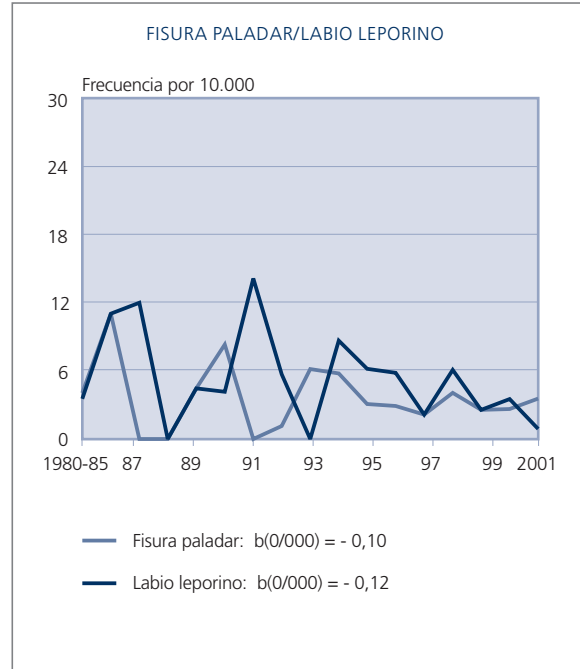
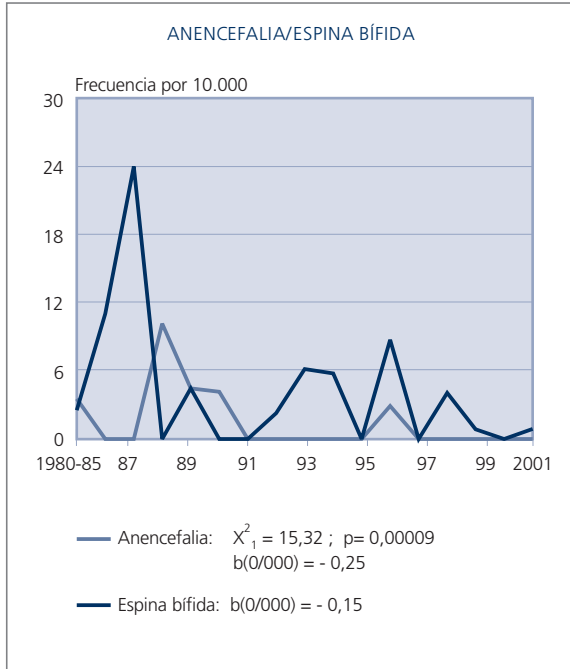
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

CATALUÑA



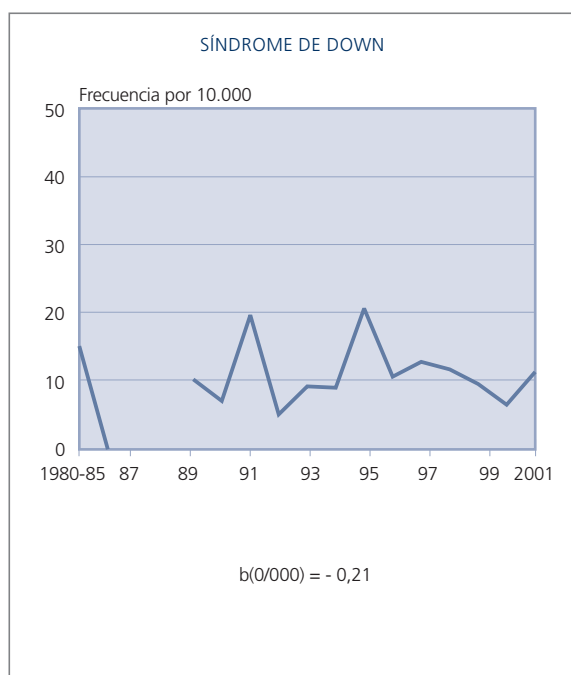
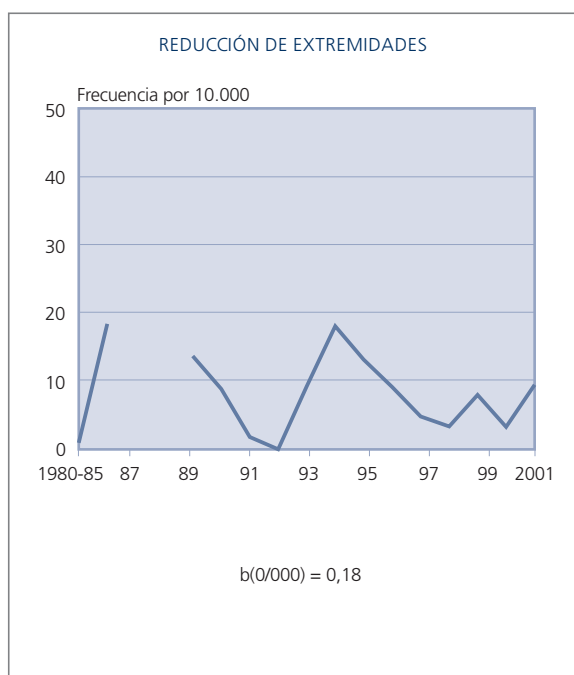
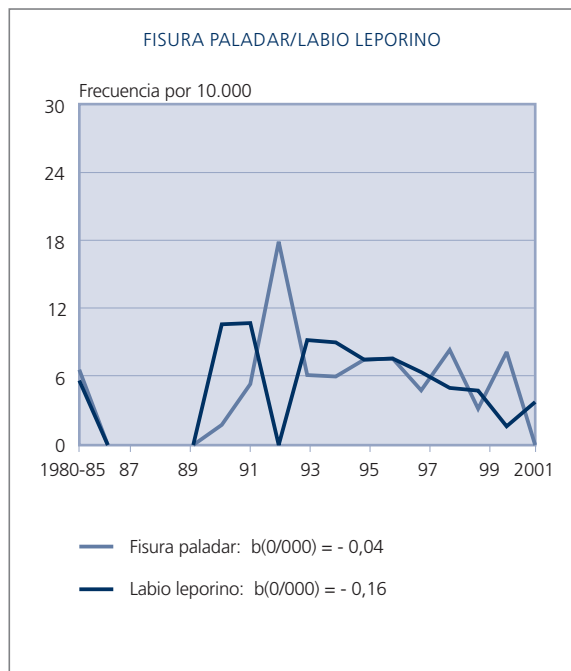
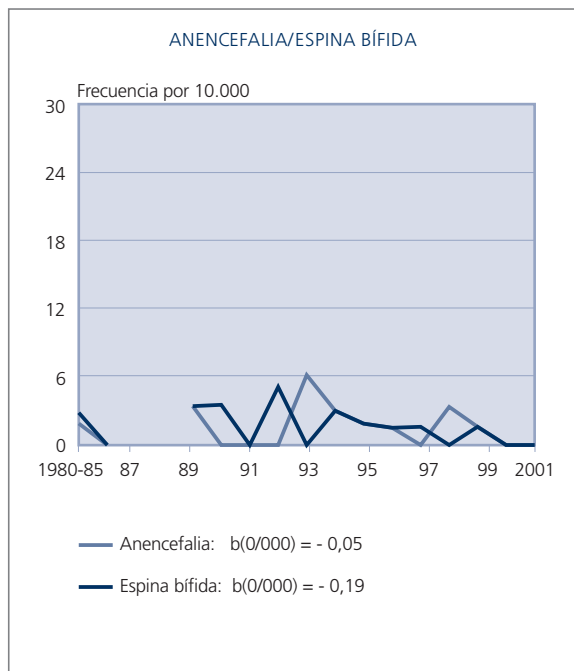
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

COMUNIDAD VALENCIANA



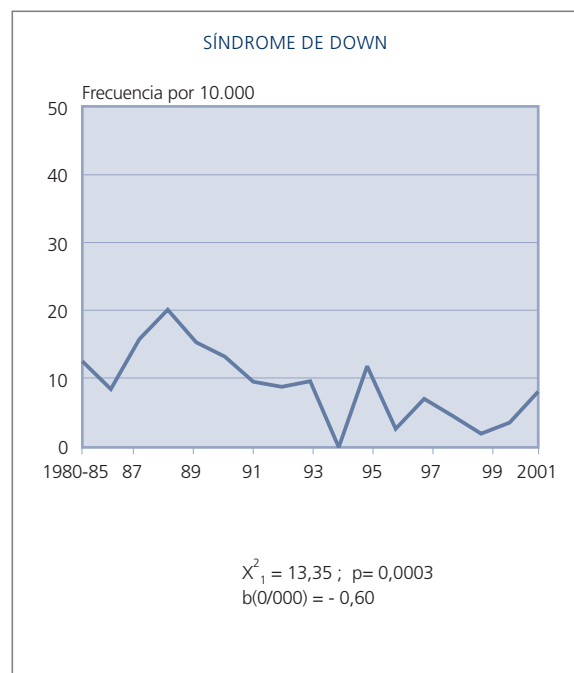
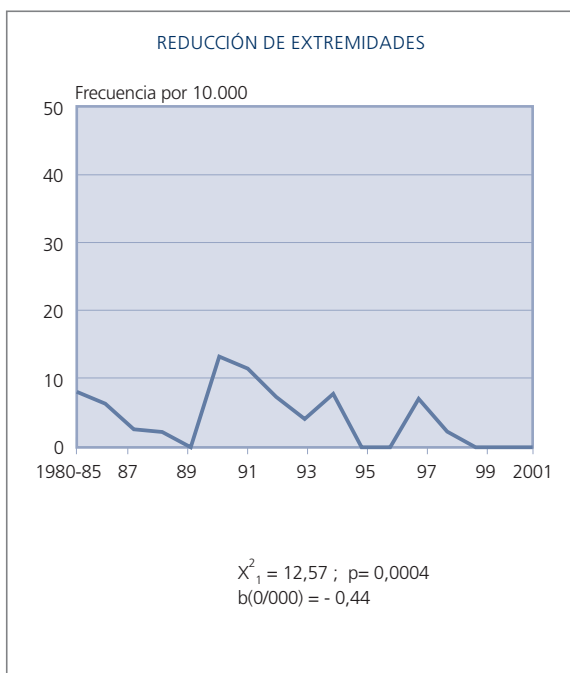
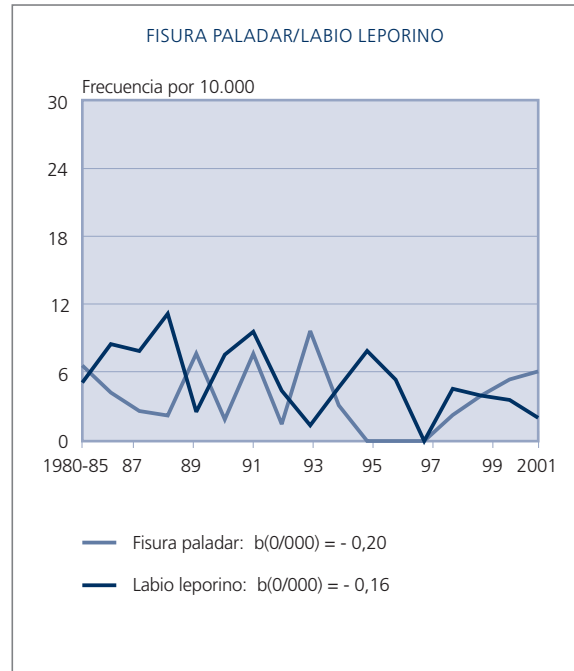
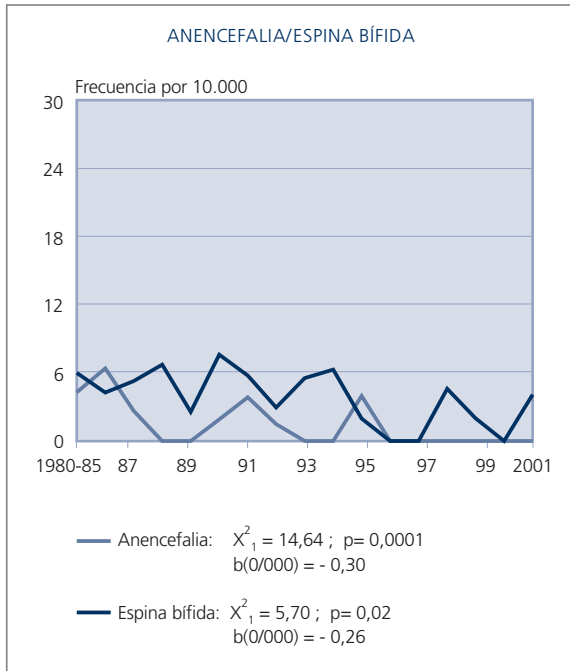
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

EXTREMADURA



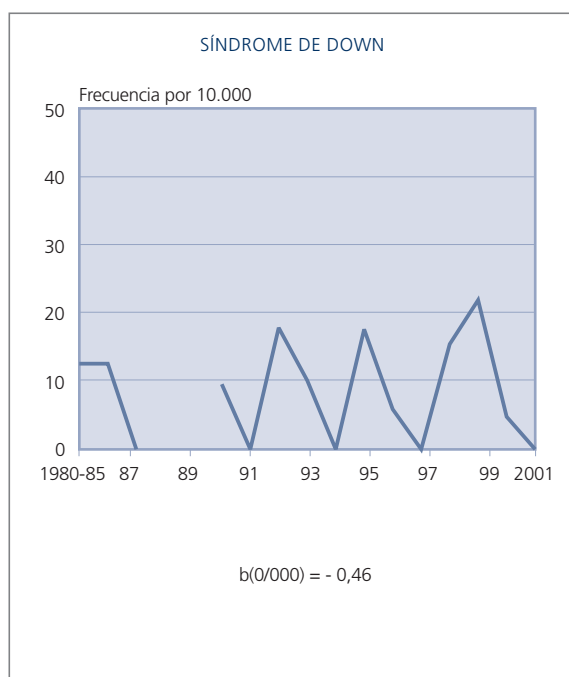
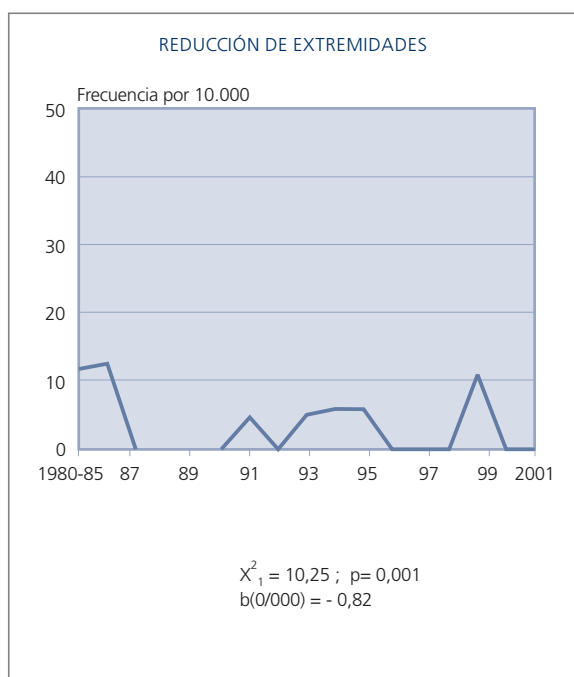
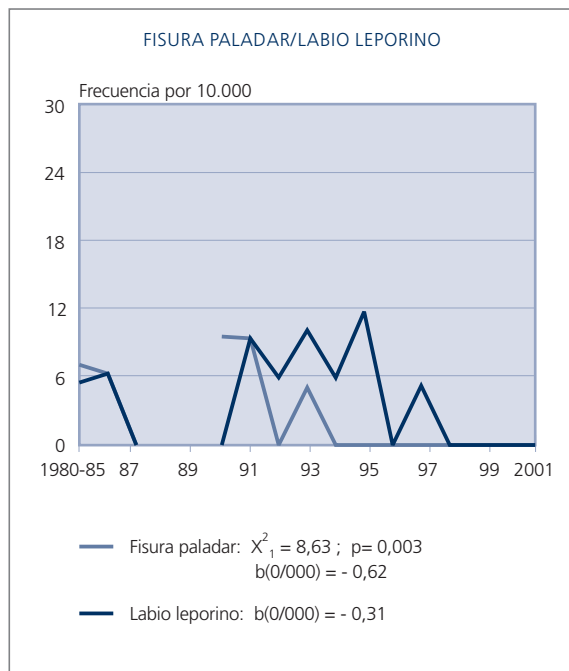
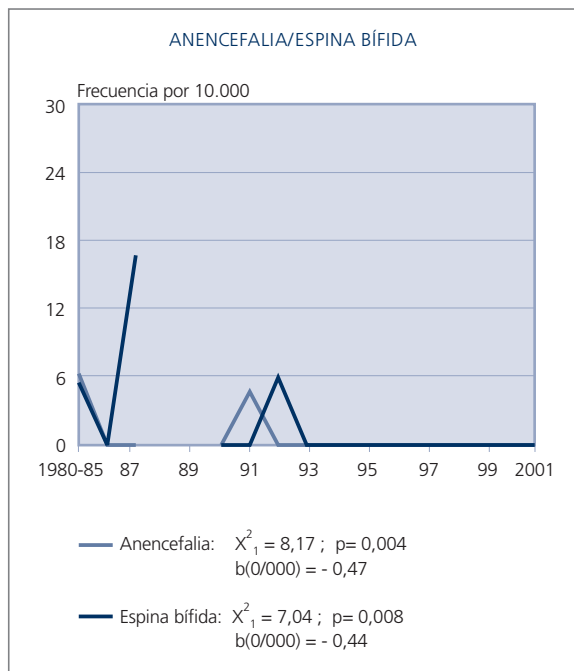
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

GALICIA



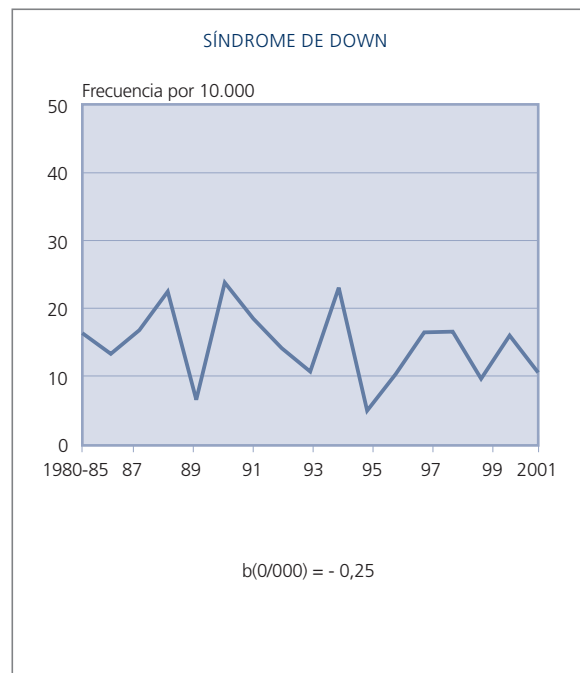
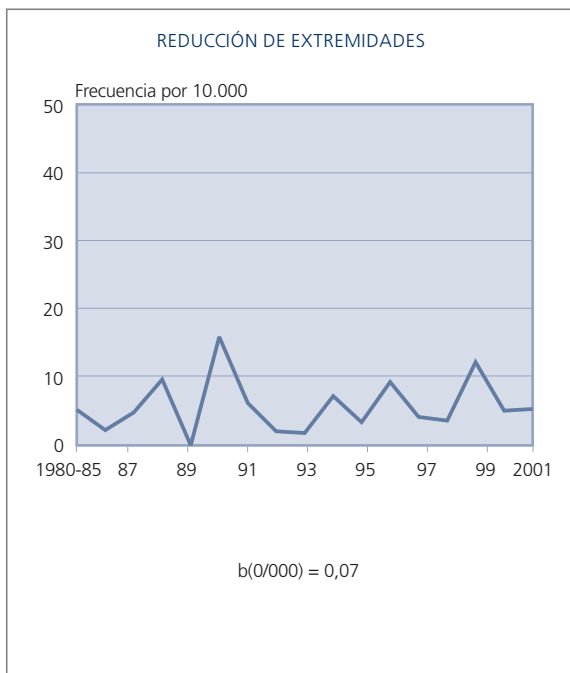
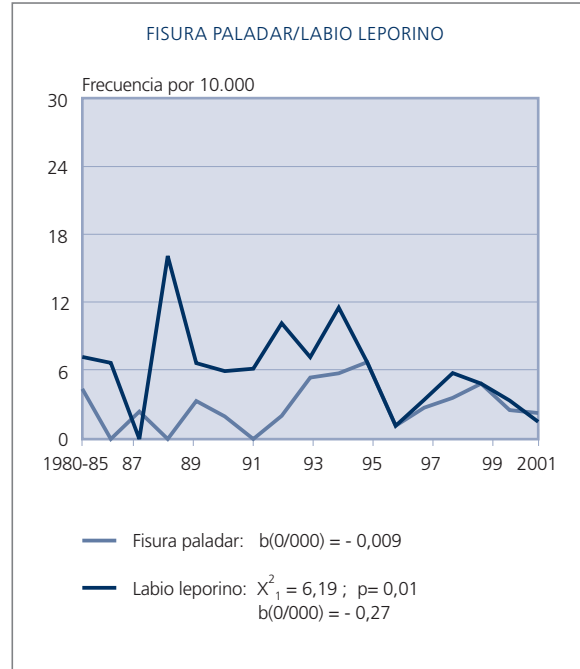
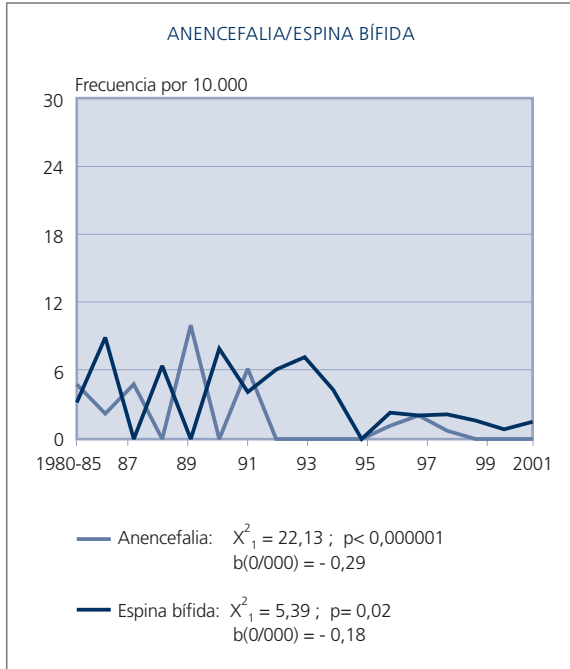
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

LA RIOJA



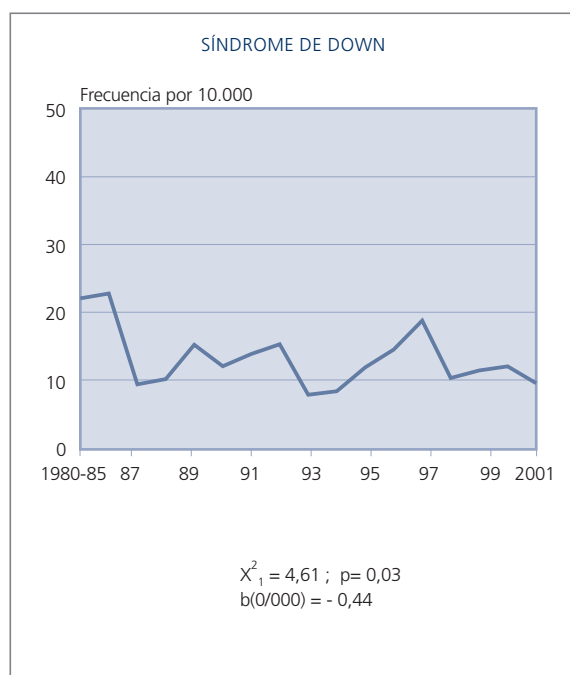
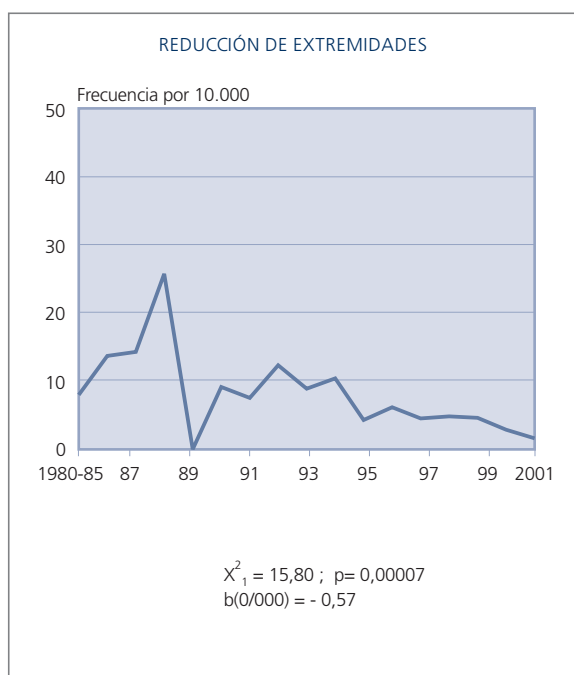
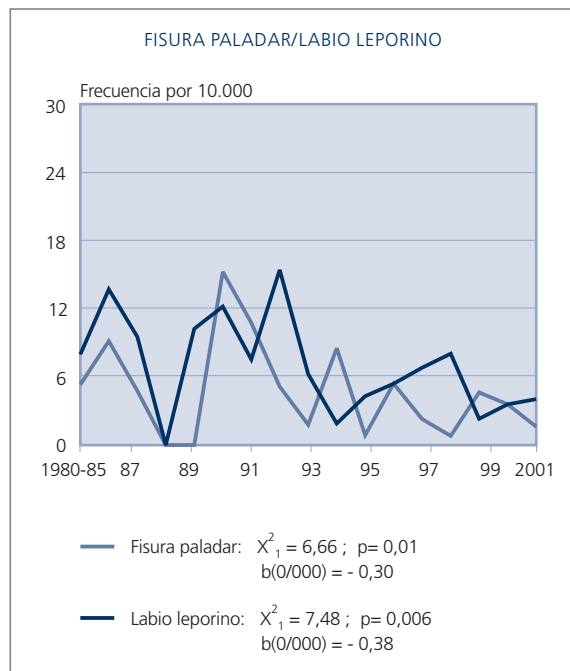
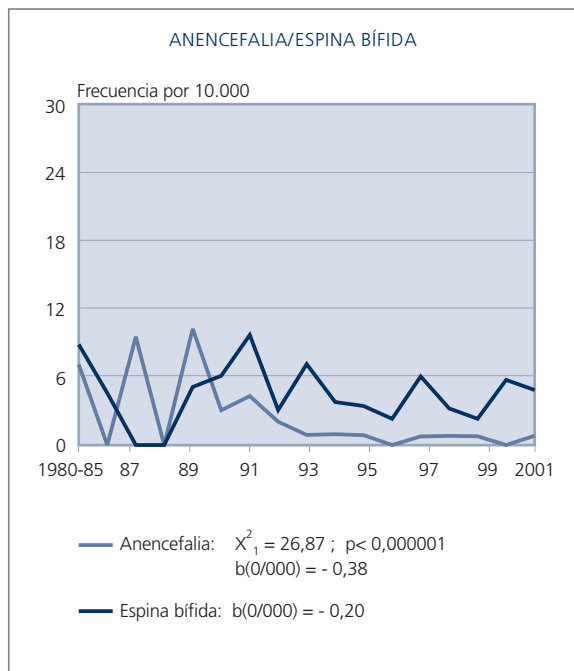
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

COMUNIDAD DE MADRID



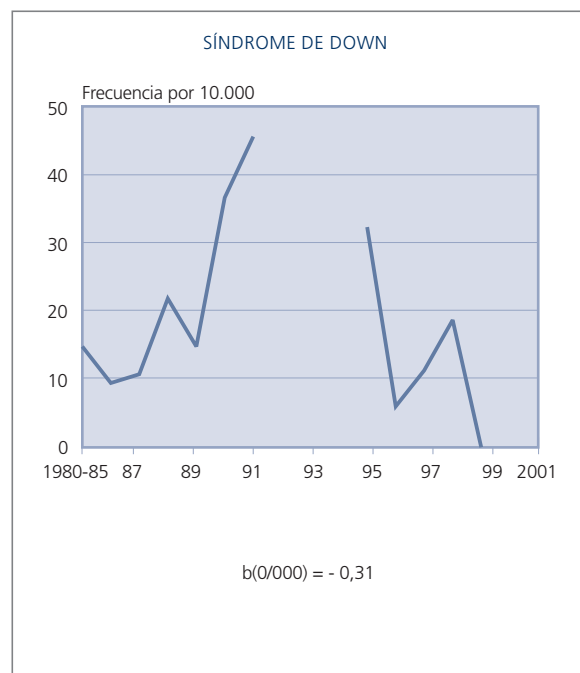
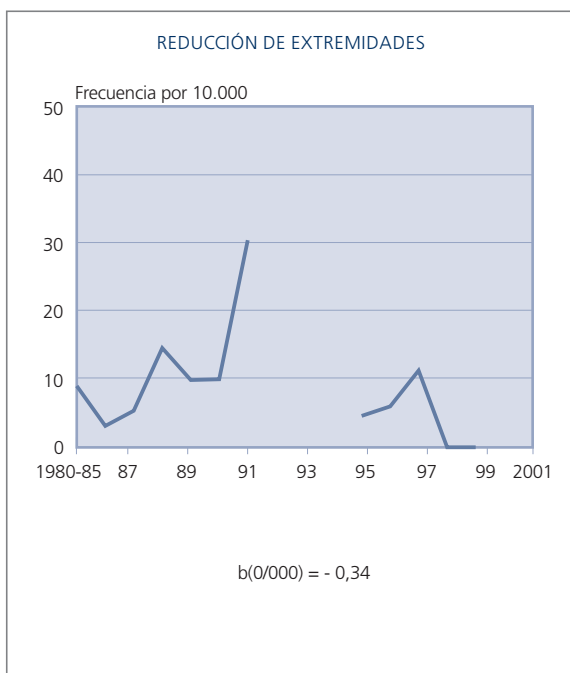
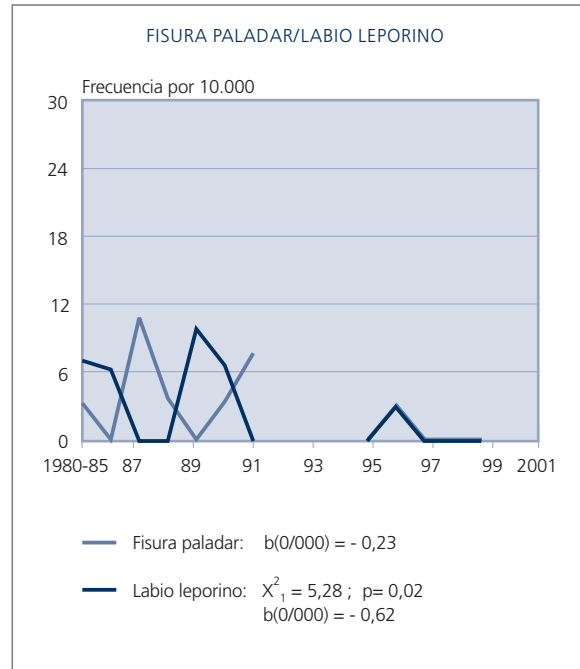
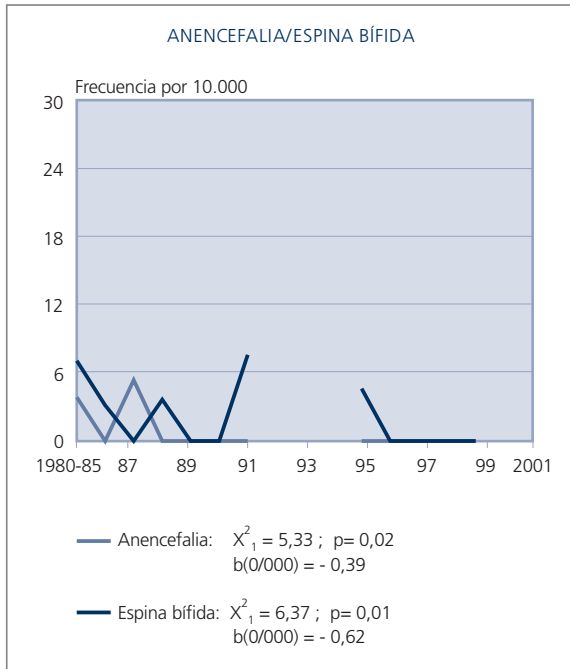
GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

REGIÓN DE MURCIA



GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA



GRÁFICAS 2 (continuación)
ANÁLISIS TEMPORO-ESPACIAL DE SEIS DEFECTOS CONGÉNITOS SELECCIONADOS.
PERÍODO ESTUDIADO: 1980 - 2001

PAÍS VASCO

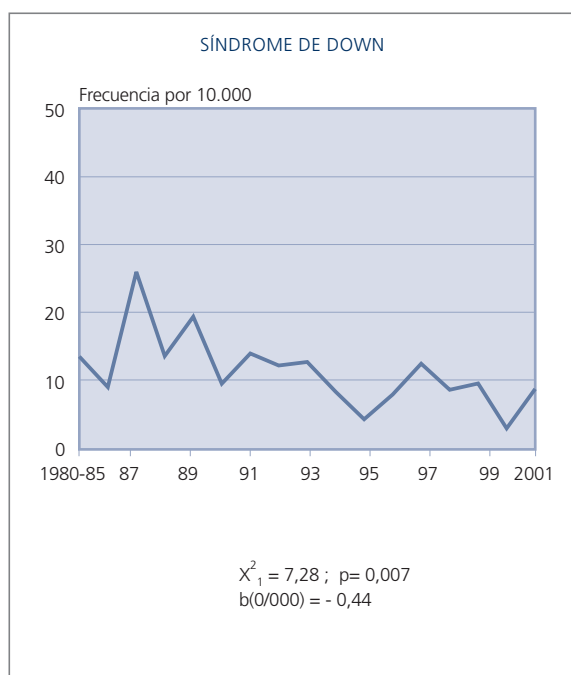
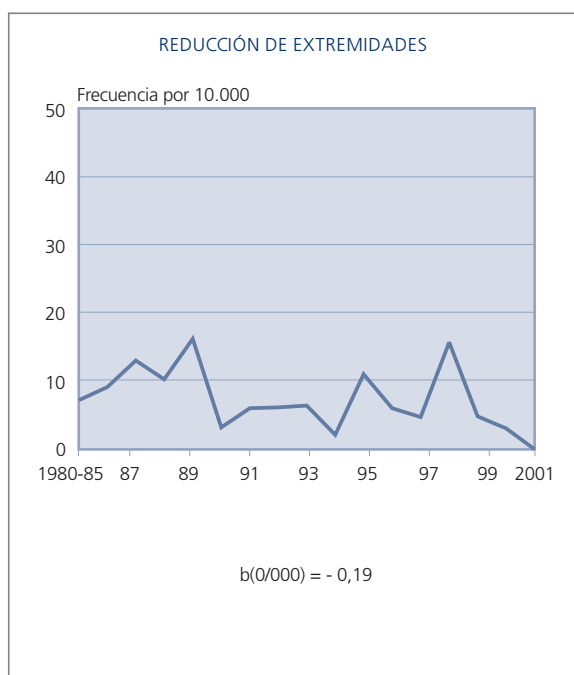
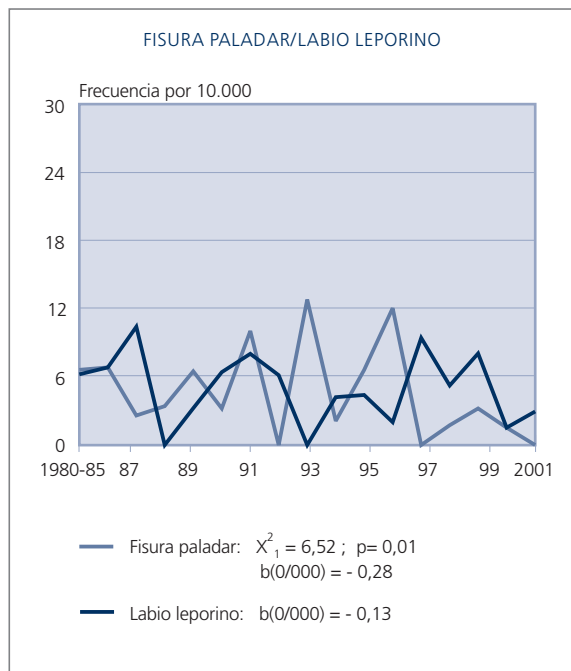
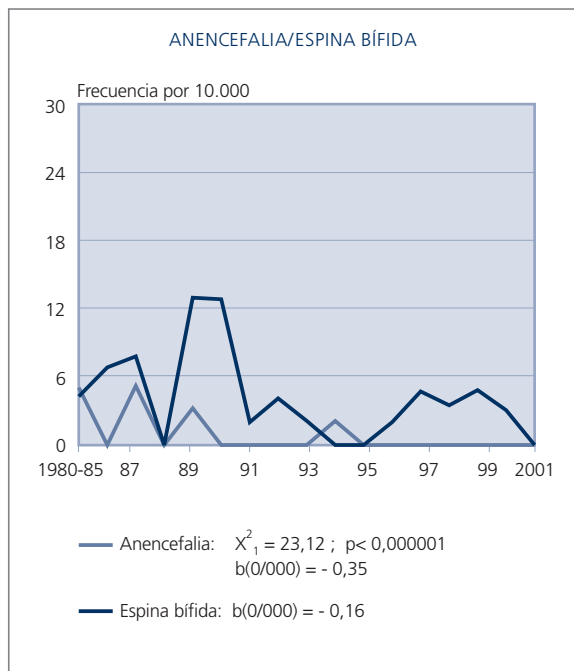


TABLA 6
PREVALENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTONOMAS Y TRES PERÍODOS DE TIEMPO

	Hidrocefalia			Anoftalmia o Microftalmia			Anotia/Microtia (a)		
	1980-1985	1986-2000	2001	1980-1985	1986-2000	2001	1980-1985	1986-2000	2001
Andalucía	4,28	3,87	2,19	2,52	1,11	0,00*	1,76	1,31	0,00
Aragón	—	6,23	0,00	—	1,13	0,00	—	1,70	0,00
Asturias	3,89	5,45	0,00	1,94	1,09	6,19	0,00	1,09	0,00
Baleares (b)	4,47	2,61	11,11	0,00	0,00	0,00	0,00	2,61	0,00
Canarias	3,21	5,49	0,00	6,43	2,06	3,87	0,00	1,37	0,00
Cantabria	—	3,67	0,00	—	0,31	2,91**	—	1,22	2,91
Cast.-La Mancha	2,64	4,32	5,91**	2,82	1,95	2,53	1,88	1,64	2,53
Castilla y León	3,57	5,12	3,01	4,17	2,96	1,51	2,38	1,44	1,51
Cataluña	4,21	4,34	1,04	0,84	1,02	0,00	2,24	1,02	1,04
Com. Valenciana	3,04	3,44	2,67	3,54	2,39	0,00	1,01	0,90	0,89
Extremadura	3,78	3,86	0,00	5,67	1,77	1,89*	1,89	1,29	1,89
Galicia	4,50	2,51	8,16	1,28	1,59	2,04	1,71	1,06	6,12
La Rioja	3,92	1,36	0,00	0,78	0,00	0,00	0,78	1,81	0,00
Madrid	4,81	4,86	3,05	4,01	2,48	1,52	1,60	0,92	0,76
Murcia	2,66	4,32	0,81	0,00	2,39	0,81	2,66	1,93	0,81
Navarra	3,85	3,12	—	3,21	0,78	—	2,57	1,56	—
País Vasco	4,47	4,22	2,95	1,36	1,69	0,00	2,14	2,11	1,47
Andorra	—	6,39	—	—	0,00	—	—	3,19	—
Total:	3,87	4,20	2,61	2,46	1,77	1,16*	1,88	1,40	1,35*
Chi ² (k-1):	4,85	20,62	20,30	30,25	36,89	13,74	5,63	13,10	13,51
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 período de tiempo.

Castilla y León) no se observa disminución en la prevalencia de este defecto. En el Principado de Asturias hay un ligero pero significativo incremento.

4. Labio Leporino ($\pm$ Fisura del Paladar): Existe un descenso estadísticamente significativo en Castilla y León, Comunidad de Madrid, Región de Murcia y Comunidad Foral de Navarra (en datos hasta 1999); así como la tendencia es decreciente también en: Andalucía, Aragón, Islas Baleares (datos de Mahón y Manacor), Cantabria, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Galicia, La Rioja y País Vasco. En el resto de las Comunidades (Principado de Asturias, Canarias y Castilla-La Mancha) no presenta tendencias significativas.

5. Defectos por Reducción de Extremidades: Este tipo de DC han disminuido de forma significativa en el Principado de Asturias, Galicia, La Rioja y Región de Murcia. La tendencia es decreciente también en Andalucía, Aragón, Islas Baleares, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana, Comunidad Foral de Navarra (en datos hasta 1999) y en el País Vasco. Por su parte, en Cantabria, Castilla-La Mancha,

Extremadura y Comunidad de Madrid no se observa tendencia de disminución y en Castilla y León ha habido un aumento significativo en la prevalencia a lo largo del período analizado.

6. Síndrome de Down: Sólo en dos CCAA (Aragón e Islas Baleares) no observamos un descenso de la prevalencia al nacimiento de recién nacidos con Trisomía 21. En las Islas Baleares (datos de Mahón y Manacor), hubo un incremento en la frecuencia hasta el año 96, si bien a partir de ese momento también parece que empieza a disminuir.

Comentarios

Durante el último año analizado (2001) se ha registrado, de nuevo, la cifra mínima de prevalencia de DC al nacimiento. Partiendo de una prevalencia del 2,2% en el período base, es decir, antes de la legalización del aborto terapéutico, durante el año 2000 había bajado hasta un 1,16% [Bermejo y Martínez-Frías, 2001] y, en el año 2001, la cifra es de 1,14%.

TABLA 7
PREVALENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTONOMAS Y TRES PERÍODOS DE TIEMPO

	<i>Fisura paladar</i>			<i>Labio leporino ± fisura paladar</i>			<i>Hernia diafragmática</i>		
	1980-1985	1986-2000	2001	1980-1985	1986-2000	2001	1980-1985	1986-2000	2001
Andalucía	3,78	4,97	3,28	8,06	3,80	4,38*	2,52	1,45	0,00*
Aragón	—	3,96	12,63	—	5,66	0,00	—	1,70	0,00
Asturias	1,94	5,09	12,38	5,83	6,18	6,19	9,72	1,82	0,00*
Baleares (a)	0,00	14,34	0,00	4,47	5,22	0,00	0,00	0,00	0,00
Canarias	3,21	4,12	3,87	9,64	5,26	3,87	3,21	1,60	0,00
Cantabria	—	3,67	5,81	—	6,72	5,81	—	0,92	0,00
Cast.-La Mancha	7,16	4,86	4,22*	4,52	5,96	5,91	2,82	1,52	1,69
Castilla y León	3,77	4,13	6,03	7,94	5,83	1,51*	3,77	2,33	3,01
Cataluña	3,93	5,44	1,04	8,14	5,91	3,13*	1,96	2,36	0,00
Com. Valenciana	4,05	3,44	3,56	3,54	4,64	0,89	2,02	1,80	0,89
Extremadura	6,62	6,27	0,00	5,67	6,11	3,78	3,78	1,77	1,89
Galicia	6,64	3,71	6,12	5,14	5,43	2,04	1,93	1,85	0,00
La Rioja	7,06	2,72	0,00*	5,49	4,53	0,00	3,92	1,81	0,00
Madrid	4,41	3,12	2,29	7,22	5,60	1,52*	2,01	1,01	0,76
Murcia	5,31	4,40	1,61	7,97	6,25	4,04	2,66	2,78	1,61
Navarra	3,21	2,34	—	7,07	2,73	— *	5,78	2,34	—
País Vasco	6,61	4,64	0,00*	6,22	5,21	2,95	2,14	1,55	2,95
Andorra	—	0,00	—	—	0,00	—	—	0,00	—
Total:	5,20	4,47	3,09*	6,43	5,44	3,09*	2,80	1,81	1,06*
Chi ² (k-1):	18,04	39,09	21,12	13,55	18,62	10,37	21,11	20,39	9,75
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 período de tiempo.

La frecuencia de defectos congénitos al nacimiento está disminuyendo, tal y como hemos venido observando a lo largo de este artículo. Es más, esta disminución no parece haberse estabilizado sino que continua.

Algunos defectos congénitos, como la anencefalia, podemos decir que están desapareciendo al nacimiento. Otros muchos, como la espina bífida, el encefalocele, la hidrocefalia, la anoftalmia/microftalmía, las fisuras orales, la hernia diafragmática, el onfalocele, los defectos por reducción de extremidades y el Síndrome de Down ya han disminuido de forma significativa y parece que continúan bajando. Todos ellos pueden ser diagnosticados prenatalmente, más si el descenso es a expensas de los casos que se asocian frecuentemente a otros DC, como es el caso de la anoftalmía/microftalmía.

Sin embargo, otros defectos congénitos, como la anotia/microtia, la atresia/estenosis de esófago, la atresia/estenosis de ano/recto y la gastrosquisis, no están mostrando un descenso significativo, ni siquiera una evidencia clara de descenso. La falta de variación significativa para la anotia/micro-

tia y la atresia de ano/recto pueden explicarse por dificultad en el diagnóstico prenatal. En el caso de la atresia de esófago quizás por la dificultad del diagnóstico precoz ya que los signos "indirectos" de la presencia de una atresia esofágica (el polihidramnios y la no visualización de la cámara gástrica) pueden aparecer en estadios posteriores de la gestación.

Dos defectos congénitos, el hipospadias y las cardiopatías congénitas merecen una mención especial. Como hemos podido ver en la serie de gráficas-1, los casos de hipospadias asociado a otras malformaciones no han mostrado ninguna tendencia de aumento o incremento secular. Son, sin embargo, los casos aislados los que mantuvieron una frecuencia bastante estable hasta el año 1995, sufriendo al año siguiente (1996) una llamativa bajada, volviéndose a estabilizar de nuevo con esa prevalencia menor. Hasta el momento, no hemos encontrado una explicación a este hecho, si bien se está llevando a cabo un exhaustivo estudio a este respecto.

Las cardiopatías congénitas, cuya prevalencia ha estado aumentando durante los últimos años, muy posiblemente

TABLA 8
PREVALENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTONOMAS Y TRES PERÍODOS DE TIEMPO

	<i>Atresia/estenosis de esófago</i>			<i>Atresia/estenosis de ano/recto</i>			<i>Agenesia renal bilateral</i>		
	1980-1985	1986-2000	2001	1980-1985	1986-2000	2001	1980-1985	1986-2000	2001
Andalucía	3,78	1,86	1,09*	2,77	1,80	5,47	0,00	0,35	0,00
Aragón	—	1,70	6,32	—	1,13	0,00	—	0,00	0,00
Asturias	1,94	2,55	6,19	7,77	1,45	0,00*	1,94	0,73	0,00
Baleares (a)	4,47	2,61	0,00	8,95	2,61	11,11	0,00	0,00	0,00
Canarias	12,85	2,97	0,00*	0,00	1,37	3,87	0,00	0,23	0,00
Cantabria	—	1,22	0,00	—	0,61	2,91	—	0,00	0,00
Cast.-La Mancha	1,88	2,01	5,07	3,01	2,13	1,69	0,19	0,49	0,00
Castilla y León	2,58	1,71	1,51	2,38	2,60	0,00	0,99	0,99	0,00
Cataluña	2,81	1,18	0,00*	2,81	2,13	3,13	1,12	0,47	0,00
Com. Valenciana	1,52	0,60	2,67	1,01	1,65	0,89	0,51	0,30	0,00
Extremadura	0,95	2,73	1,89	1,89	3,70	1,89	0,95	0,64	0,00
Galicia	1,28	1,85	2,04	2,78	2,91	8,16	0,43	0,26	0,00
La Rioja	0,78	1,36	0,00	7,06	0,91	0,00*	0,78	0,00	0,00
Madrid	2,81	1,56	0,76	0,40	1,56	2,29	0,00	0,28	0,00
Murcia	0,89	2,47	1,61	2,66	2,55	0,81	0,89	0,85	0,00
Navarra	4,50	1,56	—	2,57	2,34	—	0,64	0,78	—
País Vasco	1,55	1,55	4,42	1,55	2,25	4,42	0,78	0,28	0,00
Andorra	—	3,19	—	—	0,00	—	—	0,00	—
Total:	2,30	1,82	2,03	2,54	2,12	2,51	0,58	0,48	0,00*
Chi ² (k-1):	30,81	20,85	15,80	29,52	23,37	19,48	11,56	18,85	—
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 período de tiempo.

debido a un mayor diagnóstico perinatal, ya ha comenzado a disminuir de manera estadísticamente significativa en el último año analizado (2001). La frecuencia en el período 1980-1985 era de 8,32/10.000, en los años posteriores aumentó hasta un 16,47/10.000 y durante el año 2001, ha bajado a un 12,77/10.000, siendo esta bajada, como ya hemos comentado, significativa.

Aquí hemos de hacernos una importante reflexión. Es muy fácil asumir que el diagnóstico prenatal y la subsiguiente IVE, es, de nuevo, la causa de las variaciones de las cifras de frecuencia de estos defectos. Pero, podemos preguntar-

nos, ¿no podrían estar influyendo también otros factores preventivos como, por ejemplo, que el consumo de ácido fólico por la mujer embarazada o que planea una gestación esté siendo cada día mayor y más precoz? Ya hay indicios de que el ácido fólico no sólo previene la espina bífida sino también otros defectos como las fisuras orales y las cardiopatías. ¿Cómo podemos medir este efecto preventivo? Será imposible mientras no contemos con la información sobre las IVEs que se realicen por defectos congénitos en nuestro medio. Y cuando decimos "tener información" no nos referimos a notificar exclusivamente el caso del aborto con la malformación X (aunque sería sin duda un primer paso), es

TABLA 9
PREVALENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTONOMAS Y TRES PERÍODOS DE TIEMPO

	Onfalocele			Gastroquisis			Defecto de pared corporal (a)		
	1980-85	1986-2000	2001	1980-1985	1986-2000	2001	1980-1985	1986-2000	2001
Andalucía	0,50	1,17	0,00	1,26	0,35	1,09	0,50	0,00	0,00*
Aragón	—	1,70	0,00	—	0,00	0,00	—	0,00	0,00
Asturias	0,00	0,73	0,00	1,94	0,00	0,00*	0,00	0,00	0,00
Baleares (b)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,47	0,00	0,00
Canarias	0,00	0,46	0,00	0,00	1,60	0,00	0,00	0,00	0,00
Cantabria	—	0,61	0,00	—	0,31	0,00	—	0,00	0,00
Cast.-La Mancha	2,45	0,97	1,69*	0,38	0,24	0,00	0,19	0,18	0,00
Castilla y León	2,58	1,35	0,00*	0,40	0,18	1,51	0,40	0,27	0,00
Cataluña	0,28	0,71	1,04	0,56	0,16	0,00	0,00	0,24	0,00
Com. Valenciana	0,00	0,90	0,89	0,51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Extremadura	1,89	2,09	0,00	0,00	0,80	0,00	0,00	0,00	0,00
Galicia	1,93	1,32	0,00	0,64	0,93	0,00	0,21	0,40	0,00
La Rioja	3,14	0,45	0,00*	0,00	0,00	0,00	0,78	0,00	0,00
Madrid	1,20	1,01	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00	0,28	0,00
Murcia	2,66	1,00	1,61	0,00	0,85	0,00	0,00	0,39	0,00
Navarra	1,28	1,17	—	1,28	0,00	—	0,64	0,00	—
País Vasco	2,53	0,70	0,00*	0,58	0,56	1,47	0,78	0,00	0,00*
Andorra	—	0,00	—	—	0,00	—	—	0,00	—
Total:	1,70	1,03	0,58*	0,55	0,41	0,29	0,34	0,16	0,00*
Chi ² (k-1):	21,66	15,78	8,72	11,16	41,06	11,04	19,99	17,32	—
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 período de tiempo.

también recabar datos de antecedentes obstétricos y familiares, al igual que se recogen para los recién nacidos en los protocolos del ECEMC. Esta sería la única forma de seguir investigando posibles factores de riesgo para DC, de seguir haciendo farmacovigilancia, así como de llegar a conocer el impacto de las diferentes medidas preventivas. En definitiva se podrían seguir investigando las causas por las que nacen los niños con malformaciones congénitas.

En los últimos tiempos, parece que se está utilizando el diagnóstico prenatal, no como una opción individual de las parejas, sino como una medida de Salud Pública. Y esto es un error. El derecho de la población a que se le proporcio-

nen todas las posibilidades técnicas actuales para realizar un correcto diagnóstico prenatal y, en su caso, poder decidir interrumpir una gestación afectada, es incuestionable. Sin embargo, esa posibilidad no debe afectar al desarrollo de la investigación sobre las causas de las anomalías del desarrollo embrio-fetal, para poder prevenirlas. Debemos tener muy presente lo que supone para los padres el diagnóstico prenatal de defectos en el feto. Cuando una pareja se encuentra ante la necesidad de tener que elegir entre continuar el embarazo de un feto malformado asumiendo todo el sufrimiento y costo familiar, sanitario y social, que va a suponer el nacimiento y la vida del niño, o a la de interrumpir voluntariamente la gestación, se enfrenta a un difícil dile-

TABLA 10
PREVALENCIA POR 10.000 R.N. POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERÍODOS DE TIEMPO

	Reducción extremidades			Síndrome de Down			Hipopspadias		
	1980-1985	1986-2000	2001	1980-1985	1986-2000	2001	1980-1985	1986-2000	2001
Andalucía	6,80	4,90	8,76	15,37	14,71	12,04	12,35	14,23	12,04
Aragón	—	5,09	6,32	—	11,32	6,32	—	9,62	6,32
Asturias	5,83	8,00	0,00	23,32	9,82	6,19*	33,04	17,46	18,58*
Baleares (a)	8,95	1,30	0,00	4,47	19,56	11,11	22,37	29,99	0,00
Canarias	12,85	6,18	3,87	12,85	6,64	7,74	16,07	11,21	7,74
Cantabria	—	4,58	8,72	—	11,00	5,81	—	29,02	20,35
Cast.-La Mancha	7,34	7,60	5,91	15,63	13,49	10,98	19,02	16,78	13,52
Castilla y León	5,95	8,62	6,03	14,68	13,20	6,03	11,51	14,81	28,64**
Cataluña	8,14	5,68	9,38	16,55	9,14	2,08*	22,44	19,94	12,51
Com. Valenciana	5,57	4,19	2,67	10,63	10,32	4,46	19,23	13,92	15,15
Extremadura	0,95	7,39	9,46**	15,13	11,09	11,35	17,02	22,82	15,13
Galicia	8,13	4,63	0,00*	12,63	8,60	8,16*	20,12	13,37	14,28*
La Rioja	11,77	3,17	0,00*	12,55	8,61	0,00	24,32	21,31	0,00
Madrid	5,22	6,06	5,33	16,45	14,87	10,66	15,65	10,37	4,57*
Murcia	7,97	6,87	1,61*	22,13	12,73	9,69*	16,82	20,37	12,92
Navarra	8,99	7,81	—	14,78	16,79	—	28,91	14,05	— *
País Vasco	7,19	7,46	0,00	13,60	10,84	8,84	18,07	9,29	8,84*
Andorra	—	6,39	—	—	0,00	—	—	9,58	—
Total:	7,11	6,31	4,84*	14,78	12,03	8,12*	18,10	16,08	12,67*
Chi ² (k-1):	16,30	41,21	22,85	14,66	66,22	13,98	45,02	156,86	29,17
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 período de tiempo.

ma. Porque decida lo que decida, les va a suponer un alto grado de sufrimiento, desconcierto, y problemas emocionales y personales. Por ello, las acciones de Salud Pública deben pasar por el apoyo a la investigación y a la puesta en marcha de las medidas de prevención primaria que hoy conocemos de forma urgente. Este es el único camino que lleva a la disminución del sufrimiento, al incremento de la salud y a un aumento de la calidad de vida de la población, que deben ser los objetivos de toda política de Salud Pública. Eso sin considerar que, además, son medidas altamente rentable desde el punto de vista económico.

Referencias

Bermejo E, Martínez-Frías ML (2001): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 21 años (período 1980-2000). Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol IV,6: 47-119.

Lenz V (1961): Kindliche missbildungen nach medikament-einnahme während der graviditat?. Dtsch Med Wochenschr 86: 2555.

Martínez-Frías ML (1995): Manual Operacional del ECEMC. Ed. Martínez-Frías y Bermejo. 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, Cereijo A, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M (1992): Methimazole in animal feed and congenital aplasia cutis. The Lancet, vol. 339, March 21.

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. Prog Obstet Ginecol 43: 403-409.

IV. RESULTADOS DE OTRAS ACTIVIDADES DEL ECEMC

RESULTADOS DE LAS LLAMADAS RECIBIDAS POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATÓGENOS ESPAÑOL (SITTE) Y POR EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE) DURANTE EL AÑO 2001

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

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

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

Summary

We present the results of the calls received by the Spanish Teratology Information Services, (SITTE directed to health professionals and SITE directed to general population) during 2001. The total number of calling has been of 5.753, corresponding 1.438 of them to the SITTE and 4.315 to the SITE. This number has suffered an increasing in comparison with the year 2000. Calls from all the Spanish Regions (Comunidades Autónomas) have been received. The most frequent enquiry in both services was the drugs during pregnancy. Among them, the psycholeptics and psychoanaleptics are the more often type of drug consulted.

Introducción

Un Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos es un sistema mediante el cual se ofrece información actualizada, específica y particularizada sobre el riesgo potencial que puede suponer para el desarrollo embrionario y fetal humano, todo tipo de agentes (fármacos, radiaciones, enfermedades maternas, alcohol y otros hábitos y sustancias ocupacionales maternas entre otras).

La realización de la valoración individualizada del riesgo teratogénico es muy complicada, por lo que se necesita que sea elaborada por un equipo multidisciplinario capaz de estudiar y evaluar el riesgo específico de un determinado agente en cada caso en concreto. Por ello, a partir del año 1979 comenzaron a aparecer tanto en EE.UU. como en Europa los llamados Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos. En España, el ECEMC, tras 16 años de investigación multidisciplinaria sobre las causas de las anomalías congénitas, en el año 1991 puso en marcha el Servicio de Información sobre Teratógenos Español (SITTE), dirigido en principio a los profesionales de la salud. Dado que desde el primer momento el número de consultas realizadas que no pertenecían al colectivo médico era muy importante, a partir del año 1994 se individualizó una línea telefónica exclusiva para la población general, el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE).

La respuesta con la información se da tanto por teléfono (durante las 48 horas siguientes a la llamada), como por escrito mediante un informe individualizado para cada consulta.

Presentamos el resultado del funcionamiento de ambos servicios durante el año 2001.

Resultados

Durante el año pasado, se han atendido un total de 5.753 llamadas en ambos servicios de información telefónica, correspondiendo 1.438 al SITTE (Servicio de Información sobre Teratógenos Español) dirigido a profesionales de la salud y 4.315 al SITE (Servicio de Información Telefónica para la Embarazada) dirigido a la población general. Como podemos observar en la Gráfica 1, ha continuado el incremento del número de llamadas recibidas al año que viene observándose desde el comienzo del funcionamiento de ambos servicios. Así, en el SITTE, durante el año 2001 se atendieron 159 llamadas más que el año anterior y, en lo que respecta al SITE, el aumento fue de 291 consultas más.

Presentamos a continuación el resumen de la actividad de cada uno de los servicios durante el año 2001 y su relación con los años anteriores.

TABLA 1
DISTRIBUCION DE LLAMADAS POR MOTIVOS DE CONSULTA

MOTIVO	SITTE		SITE	
	Nº	%	Nº	%
Medicamentos	1.062	67,69	1.378	26,12
Enfermedades	49	3,12	570	10,80
Agentes físicos médicos.....	119	7,58	166	3,15
Químicos exposición ocasional.....	43	2,74	239	4,53
Físicos exposición ocasional	15	0,96	173	3,28
Biológicos exposición ocasional	—	—	27	0,51
Químicos exposición laboral	59	3,76	104	1,97
Físicos exposición laboral	19	1,21	47	0,89
Biológicos exposición laboral	1	0,06	1	0,02
Alcohol	6	0,38	36	0,68
Tabaco	6	0,38	29	0,55
Cafeína	2	0,13	8	0,15
Drogas	10	0,64	23	0,44
Alimentación	8	0,51	68	1,29
Edad materna.....	5	0,32	84	1,59
Exposiciones paternas.....	28	1,78	42	0,80
Problema genético	19	1,21	101	1,91
Informe general.....	1	0,06	162	3,07
Diagnóstico prenatal	4	0,25	339	6,43
Lactancia.....	25	1,59	60	1,14
Otros.....	88	5,61	1.619	30,69
TOTAL.....	1.569	100.—	5.276	100.—

1. Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE)

Sobre el total de las 1.438 consultas recibidas en el SITTE, el 80,95% fueron realizadas por médicos, el 13,21% por otros profesionales sanitarios (fundamentalmente matrones/matronas) y el 5,84% por farmacéuticos.

Las llamadas referentes a mujeres que estaban embarazadas en el momento en que se realizó la llamada (consultas prospectivas), fueron las más frecuentes (82,61%), seguidas por aquellas referentes a pacientes no embarazadas pero que estaban planeando una gestación (con un 12,31%). Las llamadas sobre algún problema referente a un embarazo que ya había concluido (o consultas retrospectivas) sólo constituyeron el 1,39%. Por último, en un 3,69% de las ocasiones la consulta fue realizada para preguntar por información en general, es decir, sin referenciar a una paciente en concreto.

De todas las especialidades médicas, las que más consultaron con el SITTE fueron, como en años anteriores, los ginecólogos/tocólogos, cuyas llamadas representan un 65,29% del total. En segundo lugar se sitúan las llamadas

procedentes de los médicos de familia y médicos generales con un 14,95% y en tercer lugar las realizadas por los psiquiatras con un 3,18%. Es reseñable también, el número de llamadas realizadas por pediatras y genetistas (2,92% y 2,58% respectivamente). El 11,08% restante fue realizado por médicos de prácticamente todas las especialidades.

En la Tabla 1 se describen los motivos de las consultas realizadas a ambos servicios. El total que aparece en esta tabla es superior al número total de llamadas realizadas, ya que en una misma llamada puede haber más de un motivo de consulta (por ejemplo la enfermedad de la paciente y la medicación). Cabe destacar que los medicamentos fueron, al igual que viene ocurriendo en los años anteriores, el motivo de preocupación más frecuente para los profesionales de la salud, representando el 67,69% sobre el total de consultas realizadas al SITTE. El segundo lugar lo ocupan las consultas sobre exposición a agentes físicos (fundamentalmente sobre Rayos X) en el ámbito médico (7,58%); y el tercer lugar las consultas sobre exposiciones a agentes químicos en el medio laboral (3,76%), superando este año a las consultas sobre enfermedades maternas (3,12%) que este año ocupan el cuarto lugar, frente al tercer puesto que ocupaban el año pasado.

TABLA 2

LLAMADAS SOBRE FÁRMACOS REALIZADAS POR MÉDICOS (SITTE): GRUPOS TERAPÉUTICOS CONSULTADOS

GRUPO TERAPÉUTICO	Nº	%
Psicolépticos.....	260	14,36
Psicoanalépticos.....	209	11,55
Antibióticos sistémicos.....	131	7,24
Antiepilépticos.....	92	5,08
Hormonas sexuales.....	68	3,76
Antiinflamatorios y antirreumáticos.....	67	3,70
Antiparasitarios.....	58	3,20
Antiulcerosos.....	58	3,20
Vacunas.....	57	3,15
Antihistamínicos vía sistémica.....	55	3,04
Analgésicos no narcóticos.....	52	2,87
Corticoides.....	49	2,71
Antiasmáticos.....	48	2,65
Citostáticos.....	26	1,44
Terapia tiroidea.....	26	1,44
Betabloqueantes.....	25	1,38
Miorrelajantes.....	24	1,33
Antiinfecciosos oftalmológicos.....	23	1,27
Antidiarreicos.....	22	1,22
Antivirales.....	22	1,22
Antieméticos.....	18	0,99
Antituberculosos.....	18	0,99
Vitaminas.....	18	0,99
Antimicóticos.....	17	0,94
Otros productos para el SNC.....	17	0,94
Antianémicos.....	15	0,83
Antiespasmódicos.....	15	0,83
Descongestionantes y antiinfec. nasales.....	15	0,83
Procinéticos.....	15	0,83
Antiparkinsonianos.....	14	0,77
Antigripales y antitusígenos.....	13	0,72
Antimigrañosos.....	13	0,72
Inmunomoduladores.....	13	0,72
Anestésicos.....	11	0,61
Analgésicos narcóticos.....	10	0,55
Otros.....	216	11,93
TOTAL.....	1.810	100.-

Dentro de las consultas sobre medicamentos (Tabla 2), el grupo farmacológico por el que se ha requerido un mayor número de información fue, como viene ocurriendo desde los inicios del servicio, el de los psicofármacos (psicolépticos y psicoanalépticos).

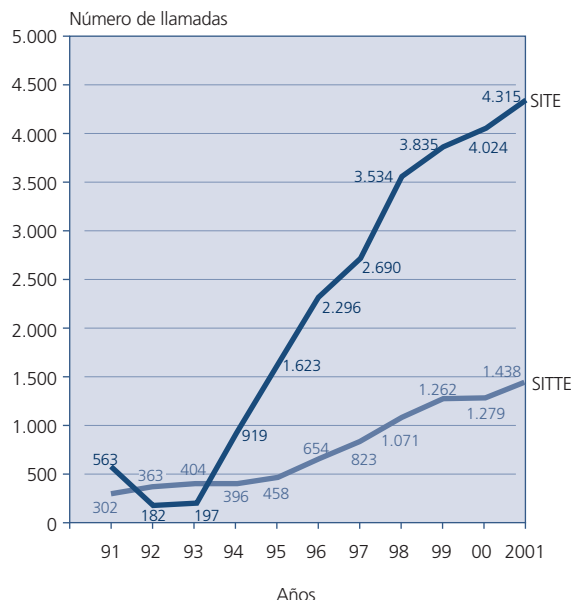
La distribución de llamadas por Comunidades Autónomas (Gráfica 2), sigue un patrón similar al de años anteriores, siendo Madrid la comunidad que más utilizó el servicio (352 llamadas), seguida de Cataluña (190 llamadas), Andalucía (130 llamadas) y en cuarto lugar, Galicia (109 llamadas). No obstante, es importante destacar que no sólo todas las Comunidades Autónomas utilizaron el servicio durante el período analizado, sino que se recibieron llamadas de todas las provincias españolas.

Con respecto a si el solicitante llamaba por primera vez o no al servicio, la mayoría (66,41%) fueron hechas por profesionales que ya habían consultado previamente con el SITTE, siendo el 33,59% restante realizadas por profesionales que consultaban por primera vez.

2. Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE)

La gran mayoría de llamadas recibidas en el SITE (79,49%) fue realizada por mujeres que ya estaban embarazadas en el momento de la consulta (consultas prospectivas). En 796 casos (18,45%), la llamada se realizó por mujeres que no estaban embarazadas, pero planeaban una ges-

GRÁFICA 1
EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE LLAMADAS
POR AÑOS

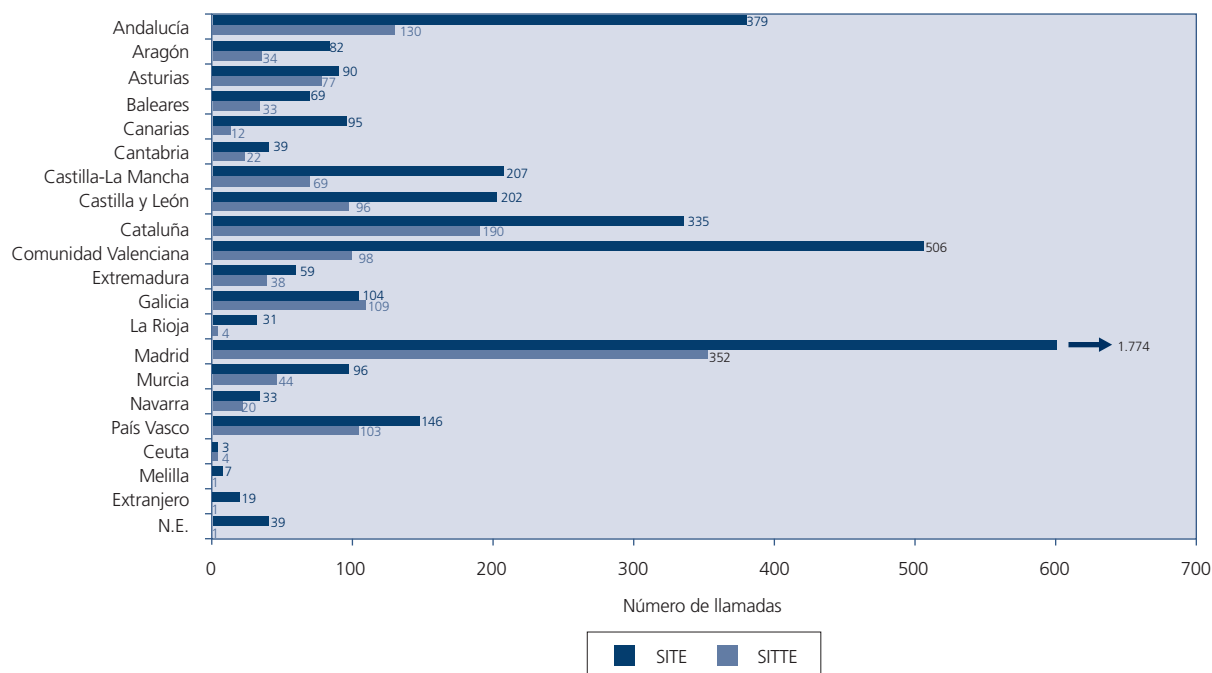


tación (consultas preconcepcionales). Estos porcentajes se mantienen prácticamente estables en los últimos años. En 70 ocasiones (1,62%) la consulta fue hecha por mujeres que preguntaban por un problema habido en un embarazo anterior (consultas retrospectivas) y tan sólo en el 0,44% de los casos, la consulta era referida a un tema general (sin referirse a un embarazo en concreto).

Al observar de nuevo la Tabla 1 (en la que se describen los motivos de consulta de ambos servicios), vemos que los Medicamentos han sido también, durante el año 2001, el motivo más frecuente consultado al SITE por la población general (1.378 llamadas, 26,12%). El segundo lugar, lo ocupan las consultas sobre Enfermedades (10,80%), seguidas de aquellas sobre Técnicas de Diagnóstico Prenatal (6,43%). Los Agentes Químicos en el Medio Doméstico, con 239 llamadas (4,53%) ocupan el cuarto puesto. Como ya hemos comentado en el apartado de los profesionales de la salud, el número total que aparece en la Tabla 1 (5.276) es superior al total de llamadas recibidas en el año, ya que en una misma llamada se puede requerir información por más de un motivo.

Respecto a la procedencia de las llamadas (reflejada en la Gráfica 2), observamos, al igual que en el SITTE, que hemos recibido consultas de todas las Comunidades Autónomas. La comunidad que más ha utilizado el servicio ha sido

GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN DE LAS LLAMADAS POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS



Madrid, con 1.774 llamadas. El segundo lugar lo ocupa, como ya viene ocurriendo hace varios años, la Comunidad Valenciana, con 506 consultas realizadas al servicio (por la inclusión del número telefónico del SITE en la cartilla de la embarazada que se distribuye en esta Comunidad). El tercer lugar es para Andalucía con 379 llamadas, que este año supera a Cataluña que pasa al cuarto puesto con un total de 335 llamadas. Hay que señalar que en el año 2001 se siguieron recibiendo llamadas del extranjero, en concreto, 19 llamadas (6 de Alemania, 3 de Holanda, 3 de Luxemburgo, 2 de Francia, 1 de Andorra, 1 de Italia, 1 de Gran Bretaña, 1 de Grecia y 1 de Marruecos).

Del total de llamadas recibidas en el SITE en el año 2001, en el 63,99% de las ocasiones, los usuarios utilizaban el servicio por primera vez, no siendo el primer contacto con el SITE en el 35,94% de las llamadas recibidas. En un 0,07% de las ocasiones no fue posible determinar si la consulta se realizaba por primera vez o no. Comparando estos datos con los porcentajes obtenidos en el año anterior, también se detecta un leve incremento en el porcentaje de llamadas realizadas por primera vez al SITE. Esto, posiblemente se deba a una mayor divulgación del servicio por distintos medios como la difusión por las Consejerías de Sanidad de algunas comunidades (como Valencia), por la publicación del teléfono en revistas especializadas, folletos en centros de salud, divulgación en medios de comunicación, entre otros. No obstante, se sigue manteniendo que el mayor porcentaje se refiere a personas que ya habían contactado con el servicio anteriormente, lo que pone de manifiesto la buena valoración que se hace de este servicio y su utilidad.

Comentarios

En los datos del año 2001 cabe brevemente resaltar tres puntos que resultan de especial interés.

En primer lugar hay que destacar el incremento constante, año tras año, del número de llamadas que se reciben en ambos teléfonos. Esto es de una enorme importancia porque traduce, dos aspectos importantes: a) que los usuarios (tanto profesionales sanitarios como la población general) una vez que han utilizado el servicio vuelven a hacerlo, lo que implica que el servicio recibido es de utilidad y b) que, independientemente de la difusión que se haga en los medios de comunicación sobre la existencia de ambos servicios, son los usuarios (tanto los profesionales como la población general) que ya han utilizado el servicio, los que a su vez difunden los teléfonos a terceras personas. De hecho, durante el año 2001, en el 61% de las llamadas del SITE, el usuario había conocido el servicio por parientes o amigos, por su matrona, por su médico... Ello es otra clara muestra de que son los usua-

rios los que consideran que los servicios funcionan bien y son de utilidad.

En segundo lugar, también queremos destacar la gran variedad de especialistas médicos que contactan con el SITTE. Aun cuando los ginecólogos/tocólogos son los que, en buena lógica, utilizan el Servicio con más frecuencia, no hay que olvidar las otras especialidades médicas que lo van utilizando cada vez más. Como ejemplo podemos resaltar los psiquiatras, especialistas que se ven en la necesidad de medicar a las mujeres embarazadas y en edad fértil con trastornos psiquiátricos y que, asimismo en buena lógica y como ocurre con el resto de los especialistas médicos, no pueden ser también especialistas en evaluación de riesgos reproductivos. Es más, como hemos visto en los resultados previamente expuestos, un 2,58% de las consultas realizadas por médicos, corresponden a genetistas. Lo que traduce una vez más, la dificultad de poder evaluar el riesgo teratogénico de cualquier tipo de exposición ambiental a la que pueda estar expuesta una mujer embarazada.

En tercer lugar queremos destacar que durante el año 2001, y como viene ocurriendo en los años anteriores, todas las Comunidades Autónomas han utilizado nuestros servicios y tanto desde las grandes ciudades como, y muy importante, desde zonas rurales.

Por último, no podemos dejar de exponer que estos resultados pueden verse alterados en el futuro debido a los problemas que han surgido al haberse transferido la totalidad de la sanidad a las distintas Comunidades Autónomas (CCAA). Desde ese momento, el SITTE dejó de percibir la financiación global que recibía del INSALUD para su funcionamiento. Por consiguiente, y mientras se obtiene una solución definitiva al problema económico para el mantenimiento del SITTE, hemos ido estableciendo convenios con las diferentes CCAA para que colaboren equitativamente (y según la utilización del servicio por parte de sus profesionales sanitarios) en el mantenimiento (al menos momentáneo) del servicio. Esto implica que, en contra absoluta de nuestra voluntad y con gran preocupación, nos vemos obligados a no atender las consultas de aquellas CCAA con las que no se llegue a establecer este acuerdo.

Hoy día, se considera inadecuado el uso de las listas de medicamentos establecidas en base a sus potenciales efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal, como ha sido puesto de manifiesto recientemente [Merlob, 2002]. Por todo esto, creemos necesario insistir, en que sólo un grupo multidisciplinario, con una amplia experiencia en epidemiología de defectos congénitos, embriología humana, teratología clínica, dismorfología, etc. está plenamente capacitado para poder evaluar, de manera individualizada, factores de riesgo para el desarrollo embrionario/fetal humano. Desde nuestro punto de vista, creemos que sería un tremendo

error que una parte de los profesionales de nuestro país (y, por tanto, de sus pacientes embarazadas) no pudiera beneficiarse de esa información. Más aún, existiendo un grupo como el del ECEMC que, con una trayectoria de más de 26 años de investigación sobre las causas de los defectos congénitos, puso en funcionamiento el SITTE. El objetivo era precisamente que todos los médicos y demás profesionales de la salud tuvieran un acceso directo al conocimiento más actualizado sobre factores de riesgo para el desarrollo de la

gestación, y que ha demostrado su utilidad durante más de 10 años de funcionamiento.

Referencias

Merlob P, Stahl B (2002). Classification of drugs for teratogenic risk: An anachronistic way of counseling. *Teratology* 66: 61–62.

¡Los teléfonos del SITTE y del SITE han cambiado!

Los teléfonos nuevos son:
Teléfono del SITTE: 91 387 75 34
Teléfono del SITE: 91 387 75 35

V. OTROS ASPECTOS

NOTICIAS

NOTICIAS DEL ECEMC

Convenios con las Comunidades Autónomas

Durante el año 2002, se han establecido Convenios de colaboración con las siguientes Comunidades Autónomas:

1. Andalucía
2. Aragón
3. Canarias
4. Cantabria
5. Castilla y León
6. Castilla-La Mancha
7. Comunidad Valenciana
8. Comunidad Foral de Navarra
9. Galicia
10. La Rioja

En todas ellas, junto con las que ya teníamos establecido un Convenio desde años anteriores (Extremadura, Madrid y Murcia), se siguen atendiendo las llamadas del Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE), y se realizan estudios clínicos y cromosómicos con técnicas de alta resolución, incluyendo los "multitest" teloméricos, cuando sea necesario. En Aragón, Cantabria, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Galicia, La Rioja y, posiblemente la Comunidad Foral de Navarra, se propiciará, desde las distintas Consejerías de Salud, la incorporación de todos los hospitales al ECEMC, para potenciar la cobertura del registro del ECEMC en las Comunidades, que constituirá el Registro de cada Comunidad.

Proyectos del CIAC

Una de las actividades que queremos potenciar, sobre todo en cuanto el CIAC se consolide, es la de organizar cursos, seminarios e incluso, establecer períodos cortos de estancia en el CIAC, para médicos interesados en conocer un poco mejor el problema de los defectos congénitos. Estas actividades se sumarán a las que venimos efectuando, para poner nuestros resultados y la gran riqueza del Registro, al servicio de todo el Sistema Nacional de Salud. Porque nuestro objetivo es la Prevención Primaria de defectos congénitos en todos los grupos de población de nuestro país, inclu-

yendo los menos favorecidos y los marginados socialmente. Creemos que estas deberían ser las poblaciones diana de las medidas sanitarias, ya que sus riesgos son mayores, en gran parte por sus peores condiciones socio-económico-sanitarias.

NOTICIAS CANDENTES

Clasificaciones teratológicas de los medicamentos

Hemos seleccionado la siguiente publicación aparecida recientemente, porque abunda en lo que desde el ECEMC, venimos insistiendo desde hace tiempo.

En el último número de la revista **Teratology**, Merlob y Stahl [2002], revisan brevemente la evolución de los conocimientos sobre los efectos teratogénicos de los fármacos y las dificultades para el tratamiento de la mujer embarazada y lactante, debido a la falta de una información adecuada. Comentan cómo los teratólogos clínicos, han ido desarrollando a lo largo de los últimos 20 años, diferentes clasificaciones de los fármacos en función a su efecto teratogénico como forma de disponer de una guía para elegir el mejor tratamiento de la mujer embarazada. Sin embargo, insisten también en las inconsistencias entre las distintas clasificaciones (la sueca FASS, la americana FDA, la australiana ADEC...) que han sido publicadas tanto por su grupo como por otros autores. Insisten en que la evaluación del tratamiento farmacológico de las mujeres en edad reproductiva es difícil, y debe realizarse, siempre que sea posible, por personal experto. Para ello han surgido los Servicios de Información Telefónica (TIS), que existen en todos los países desarrollados—incluida España—y en algunos en vías de desarrollo. Finalizan insistiendo en que hoy día, las clasificaciones de los medicamentos por su efecto teratogénico son anacrónicas y deben ser abandonadas.

Nos ha parecido importante resaltar este trabajo porque, en los últimos años, está proliferando la distribución de clasificaciones de los medicamentos en nuestro país, sin indicar en muchas de ellas las bases sobre las que se realizan. Nuestra preocupación se basa, como ya hemos dicho con anterioridad [Martínez-Frías y Rodríguez-Pinilla, 2001],

y como Merlob y Stahl resaltan en su reciente trabajo, en que muchas de ellas son alarmistas. Esto da lugar a una infundada preocupación por parte del médico y/o de la mujer embarazada, produciendo una ansiedad materna que podría resultar en interrupciones de la gestación injustificadas porque no exista un incremento del riesgo.

Referencias

Merlob P, Stahl B. (2002). Classification of drugs for teratogenic risk: An anachronistic way of counselling. *Teratology* 66: 61-62.

Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. (2001). Fármacos durante la gestación. En *Fármacos y embarazo*. Ed. ASEDEF. pp. 23-40.

FUNDACIÓN 1.000 PARA LA INVESTIGACIÓN SOBRE DEFECTOS CONGÉNITOS

La Fundación 1.000 para la Investigación sobre Defectos Congénitos nació ante la necesidad de obtener fondos para investigar sobre estas patologías del desarrollo, al ser limitadas las ayudas y subvenciones que se pueden obtener de los organismos públicos y otras entidades privadas. Por ello, en 1992, María Luisa Martínez-Frías, Directora del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), inició una campaña de petición de ayuda económica a la sociedad para asegurar la supervivencia del grupo de investigación del ECEMC y garantizar la continuidad de sus trabajos. Gracias a la contribución de muchas personas sensibilizadas por este problema, se creó la Fundación 1.000 y, desde entonces, poco a poco, va creciendo. Los objetivos de la Fundación 1.000 son muy claros:

1. Prestar apoyo económico a la investigación que realiza el ECEMC.

2. Favorecer la educación e información para la prevención.

Con el fin de cumplir esos dos objetivos, a lo largo del último año, la FUNDACION 1.000 ha participado en la financiación del ECEMC. Además, ha contribuido a la elaboración de este Boletín, y a la organización de la Reunión Científica Anual del grupo del ECEMC. Por otra parte, en colaboración con el Real Patronato sobre Discapacidad, ha continuado desarrollando el programa "Prevención de defectos congénitos: Para que nazca sano". También se ha mantenido el Convenio Marco entre la Fundación 1.000 y el Real Patronato sobre Discapacidad, con objeto de financiar el *Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE)*, atendido por el ECEMC, y a cuyo mantenimiento también ha contribuido el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales mediante una ayuda "Por Solidaridad. Otros Fines de Interés Social". En el Apartado IV de este Boletín se detalla la actividad del SITE en el año 2001, marcada por un número creciente de consultas atendidas. Así pues, el ECEMC, con el apoyo de esas entidades, está ofreciendo asesoramiento para la prevención a la población general a través del SITE. La Fundación, además de las actividades anteriormente detalladas, edita una serie de folletos y divulgativos encaminados a informar acerca de las acciones y actitudes que contribuyen a la prevención primaria de defectos congénitos, algunos de los cuales aparecen reproducidos a lo largo de este Boletín y que se pueden solicitar al teléfono 91.394.15.91.

¿Cómo se puede colaborar con la Fundación 1.000?

Las personas o entidades interesadas en prestar su apoyo económico a la FUNDACION 1000, pueden enviar su aportación mediante la orden bancaria adjunta, o cualquier otro medio alternativo.

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

Sr. Director del Banco/Caja

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

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

INGRESAR en: FUNDACIÓN 1000,

En cualquier oficina del BSCH 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 BSCH
c/ Hilarión Eslava, 26. 28015 - Madrid.

CANTIDAD A INGRESAR

Colaborador de la FUNDACIÓN 1000 (entre 6 y 100 euros): Euros al año

Protector (entre 101 y 600 euros): Euros al año

Patrocinador (más de 600 euros): Euros al año

Amigo Euros por una sola vez

Atentamente (Firma)

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

Nombre y apellidos o razón social:

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

Dirección:

Población: Provincia:

Código postal:

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

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

VI. PUBLICACIONES DEL ECEMC

PUBLICACIONES DEL ECEMC EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

Las publicaciones han sido ordenadas por año de publicación, y separando las publicaciones en español y las publicaciones en inglés. La numeración de las publicaciones es correlativa a lo largo de los años, siguiendo el orden alfabético de primeros autores.

PUBLICACIONES EN ESPAÑOL

Año 1991

83. Prieto Valiente L (1991): Aspectos Metodológicos: Riesgos atribuibles: I. Concepto e interpretación. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol III,2:35–38.

85. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML, Prieto L (1991): Estudio epidemiológico de la atresia de esófago en España (1977–1988). Estudios Sanitarios. Ed. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

Año 1992

89. Martínez-Frías ML (1992): Prevención de los defectos del tubo neural. Prog Diagn Pren 4:76–78.

93. Prieto Valiente L (1992): Aspectos Metodológicos: Riesgos atribuibles: II. Estimación en estudios caso-control. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol III,3:29–32.

97. Urioste M, Blanco M, Antelo J, Ocampo MS (1992): Síndrome de Roberts. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol III,3:13–18.

Año 1993

103. Martínez-Frías ML (1993): Malformaciones Congénitas en la Población Gitana: Estudio Epidemiológico en un grupo de la Población Española. Documentos 38/93. Ed. Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalías. Madrid.

106. Rodríguez-Pinilla E, Bermejo Sánchez E, Martínez-Frías ML (1993): Medicamentos de uso más frecuente durante la gestación. I. ANTIANEMICOS Y VITAMINAS: Estudio epidemiológico. Ed. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

Año 1994

108. Gómez Málaga CM, Galán Gómez E, Rincón Rodero P, Mauduit Astolfi JJ, Cabañes Andrés A, Cardesa García JJ, Martínez-Frías ML (1994): Síndrome costilla corta polidactilia tipo I. A propósito de una nueva observación. An Esp Pediatr 40:225–228.

113. Martínez-Frías ML (1994): Malformaciones Congénitas y Ruralidad. Estudio sobre malformaciones congénitas en zonas rurales de tipo marginal en España. Documentos 43/94. Ed. Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalías. Madrid.

115. Sanchis Calvo A, Beltrán Marqués M, Valverde Mordt C, Escrivá Aparici A, Urioste Azcorra M (1994): Síndrome de TAR (Trombocitopenia y aplasia radial). An Esp Pediatr 41:415–418.

Año 1995

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

121. Martínez-Frías ML, Bermejo E (1995): Impacto del diagnóstico prenatal sobre la frecuencia al nacimiento de los defectos del tubo neural en España. Prog Diagn Pren 7:397–406.

123. Prieto Valiente L (1995): Metodología: Tamaño de muestra necesario para estimar una proporción. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol III,6:33–36.

124. Sanchis Calvo A, Andreu Alapont E, Juan Martínez J, Cánovas Martínez A, Martínez-Frías ML (1995): Síndrome de Langer-Giedion o Trico-Rino-Falángico tipo II. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol III, 6:9–14.

Año 1996

126. Bermejo Sánchez E, Ayala Garcés A, Félix Rodríguez V, Martín Bermejo M, Blanco García M, Egüés Jimeno J, Huertas Camacho H, Jiménez Muñoz-Delgado N, Paisán Grisolia L, Martínez-Frías ML (1996): Anoftalmia/microftalmia en síndromes: Estudio epidemiológico en recién nacidos en España. An Esp Pediatr 45:269–275.

128. Bermejo Sánchez E, Martínez-Frías ML (1996): Gemelos acoplados simétricos (siameses): Estudio epidemiológico en España. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol IV,1:19–30.

130. Lorda Sánchez I, Urioste Azcorra M, Martínez Santana S, Félix Rodríguez V, Ayala Garcés A, Martínez-Frías ML (1996): Hipofosfatasa congénita perinatal: Presentación de tres casos, prevalencia en España y consideraciones sobre el modo de herencia. An Esp Pediatr 44:601–604.

132. 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.

134. Martínez-Frías ML (1996): Frecuencia al nacimiento de niños con síndrome de Down en España: Análisis por años y por Comunidades Autónomas. Efecto del diagnóstico prenatal. Prog Diagn Pren 8:327–337.

135. Martínez-Frías ML, Arroyo Carrera I, Jiménez Muñoz-Delgado N, Nieto Conde C, Rodríguez-Pinilla E, Urioste Azcorra M, Omeñaca Teres F, García Alix A (1996): Síndrome de Adams-Oliver en nuestro medio: Aspectos epidemiológicos. An Esp Pediatr 45: 57–61.

136. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Prieto L (1996): Valores del riesgo para trisomías 13, 18, y 21 para cada año de edad materna en nuestra población: Tablas para asesoramiento genético. Prog Diagn Pren 8:271–280.

137. Martínez-Frías ML, Bermejo Sánchez E, Rodríguez-Pinilla E (1996): Diagnóstico clínico del síndrome de Down basado en 11 ras-

gos. Análisis epidemiológico de la especificidad de los rasgos estudiados. *An Esp Pediatr* 45:522–526.

138. Martínez-Frías ML, Blanco García M, Urioste Azcorra M, Rodríguez-Pinilla E, Villa Milla A (1996): Síndrome MMT (microcefalia, mesobraquifalanga y fistula traqueoesofágica). Primer caso descrito en España y revisión de la literatura. *An Esp Pediatr* 45:87–89.

139. Martínez-Frías ML, Félix Rodríguez V, Hernández Ramón F, Martín Bermejo M, López Soler JA, Ayala Garcés A, Bermejo Sánchez E, Rodríguez-Pinilla E (1996): Síndromes con defectos del tubo neural: Análisis epidemiológico en España. *An Esp Pediatr* 45:276–280.

140. Martínez-Frías ML, Martín Bermejo M, Ayala Garcés A, Pardo Romero M, Bermejo Sánchez E, Urioste Azcorra M (1996): Síndrome de Hay-Wells, frecuencia en España y revisión de la literatura. *An Esp Pediatr* 45:101–104.

141. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo Sánchez E, Urioste Azcorra M, Villa Milla A, Lorda Sánchez I, Frías JL (1996): Distribución etiológica de los niños con defectos congénitos. *An Esp Pediatr* 45:635–638.

142. Martínez-Frías ML, Sanchis A (1996): Teoría de los múltiples puntos de cierre del tubo neural. Tipos y análisis de las frecuencias de los defectos de los diferentes puntos de cierre. *Prog Diagn Pren* 8:161–172.

145. Rodríguez-Pinilla E, Rodríguez Martínez L, Martínez-Frías ML (1996): Consumo de tabaco por la embarazada y defectos congénitos en el recién nacido: Un estudio caso-control. *Prog Diagn Pren* 8:67–74.

Año 1997

147. Arroyo Carrera I, Barrio Sacristán AR, Cimadevilla Sánchez CE, Bermejo Sánchez E, Martínez-Frías ML (1997): Síndrome de Wiedemann-Beckwith. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,2:9–19.

150. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Prieto L (1997): Valores del riesgo para trisomías 13, 18, y 21 para cada año de edad materna en nuestra población: Tablas para asesoramiento genético (Carta al Director). *Prog Diagn Pren* 9:42–43.

152. Martínez-Frías ML, Bermejo Sánchez E, Rodríguez Pinilla E, Villa A (1997): Bajo peso al nacimiento como una indicación más para el estudio cromosómico. *An Esp Pediatr* 46:593–596.

154. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Pavón MT, Mejías C (1997): Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE): Resultados de los seis primeros años de funcionamiento. *Prog Obst Gin* 40:603–610.

157. Urioste Azcorra M, Aparicio Lozano P (1997): Síndrome de von Voss-Cherstvoy (DK-Focomelia): Primera descripción en España y revisión de la literatura. *An Esp Pediatr* 46:299–302.

Año 1998

160. Climent C, Lorda-Sánchez I, Urioste M, Gairi JM, Rodríguez JI, Rubio V (1998): Acondroplasia: Estudio molecular de 28 pacientes. *Med Clin (Barc)* 110:492–494.

161. Galán Gómez E, Garrido Cañada MJ, Cardesa García JJ (1998): Síndrome de Rubinstein-Taybi. A propósito de un caso de diagnóstico neonatal. Revisión y comentarios. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,3:9–15.

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

163. Martínez-Frías ML (1998): Frecuencia de las Malformaciones Congénitas en Poblaciones Marginadas. Documentos 48/98. Ed.

Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía. Madrid.

164. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Blanco M, Antelo Cortizas J, Gorlin RJ (1998): Displasia metatrópica: Presentación de un caso, consideraciones etiológicas y prevalencia en nuestro medio. *An Esp Pediatr* 49:174–176.

165. Martínez-Frías ML, Bermejo Sánchez E, Félix V, Calvo Celada R, Ayala Garcés A, Hernández Ramón F (1998): Síndrome de Fraser: Frecuencia en nuestro medio y aspectos clínico-epidemiológicos de una serie consecutiva de casos. *An Esp Pediatr* 48:634–638.

166. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Félix V, Jiménez N, Gómez-Ullate J, López JA, Aparicio P, Ayala A, Gairi JM, Galán E, Suárez ME, Peñas A, de Tapia JM, Nieto C, de la Serna E (1998): Síndrome de Brachmann de Lange en nuestro medio: Características clínicas y epidemiológicas. *An Esp Pediatr* 48:293–298.

167. Martínez-Frías ML, Bermejo Sánchez E, García García A, Pérez Fernández JL, Cucalón Manzanos F, Calvo Aguilar MJ, Ripalda Crespo MJ (1998): Estudio epidemiológico del síndrome de trombocitopenia con aplasia de radio (TAR) en España. *An Esp Pediatr* 49:619–623.

168. Martínez-Frías ML, Bermejo Sánchez E, Martínez Santana S, Nieto Conde C, Egúés Jimeno J, Pérez Fernández JL, Foguet Vidal A (1998): Síndromes de Jarcho-Levin y Casamassima: Diagnóstico diferencial y frecuencias en España. *An Esp Pediatr* 48:510–514.

169. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Paisán L, Blanco M, Félix V, Egúés J, Hernández F, Martín M, Martínez S, Ayala A, Aparicio P, Rodríguez-Pinilla E (1998): Niños con reducción de extremidades en una población de 25.193 recién nacidos malformados: Causas reconocidas. *An Esp Pediatr* 48:49–53.

170. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Jiménez N, Suay M, Mújica I (1998): Características epidemiológicas de las gestaciones de mujeres con útero bicornue. *Prog Obstet Ginecol* 41:505–509.

171. Martínez-Frías ML, Bermejo Sánchez E, Rodríguez-Pinilla E, Martínez Santana S, Paisán Grisolia L, Egúés Jimeno J, Arroyo Carrera I, Blanco García M, López Soler JA, Martín Bermejo M, Gairi Tahull JM, Moral García A, Galán Gómez E, Frías JL (1998): Aspectos epidemiológicos de los hijos de mujeres con útero bicornue. *An Esp Pediatr* 48:159–162.

174. Prieto Valiente L (1998): Resultados estadísticamente significativos con muestras pequeñas. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,3:33–36.

175. Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, Pavón de Paz MT, Martínez-Frías ML (1998): Consumo de benzodiacepinas durante la gestación. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,3:25–31.

Año 1999

177. Arroyo Carrera I, Martínez-Frías ML, Marco Pérez JJ, Paisán Grisolia L, Cárdenas Rodríguez A, Nieto Conde C, Félix Rodríguez V, Egúés Jimeno JJ, Morales Fernández MC, Gómez-Ullate Vergara J, Pardo Romero M, Peñas Valiente A, Oliván del Cacho MJ, Lara Palma A (1999): Síndrome de Apert: Análisis clínico-epidemiológico de una serie consecutiva de casos en España. *An Esp Pediatr* 51:667–672.

178. Arroyo Carrera I, Martínez-Frías ML, Egúés Jimeno J, García Martínez MJ, Cimadevilla Sánchez CE, Bermejo Sánchez E (1999): Síndrome de Wiedemann-Beckwith: Análisis clínico-epidemiológico de una serie consecutiva de casos en España. *An Esp Pediatr* 50:161–165.

180. González de Dios J, Martínez-Frías ML, Egúés Jimeno J, Gairi Tahull JM, Gómez Sabrido F, Morales Fernández MC, Paisán Grisolia L, Pardo Romero M, Medina Rams M (1999): Estudio epidemiológico.

gico de la distrofia miotónica congénita de Steinert: Características dimorfológicas. *An Esp Pediatr* 51:389–396.

181. Martínez-Frías ML (1999): Análisis del riesgo de defectos congénitos debidos a la ingesta de drogas durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 112:41–44.

185. Martínez-Frías ML, Bermejo E (1999): Frecuencia basal de defectos congénitos en España y su evolución en el tiempo: Utilidad y significado de las distintas cifras de frecuencia. *Med Clin (Barc)* 113:459–462.

186. Martínez-Frías ML, Bermejo Sánchez E, Arroyo Carrera I, Pérez Fernández JL, Pardo Romero M, Burón Martínez E, Hernández Ramón F (1999): Síndrome de Townes-Brocks en España: Aspectos epidemiológicos en una serie consecutiva de casos. *An Esp Pediatr* 50:57–60.

187. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E (1999): Suplementación con ácido fólico y prevención de defectos congénitos: Pautas sobre las dosis y su correcta administración (Carta al Editor). *Prog Obstet Ginecol* 42:342–343.

188. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E (1999): Exposición prenatal a vasoprotectores y antiváricos por vía sistémica y riesgo para defectos congénitos: Estudio caso-control. *Prog Obstet Ginecol* 42:535–541.

189. Mejías Pavón C, Rodríguez-Pinilla E, Pavón de Paz MT, Dequino GV, Martínez-Frías ML (1999): Perfil de consumo de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos durante la gestación. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,4:19–25.

191. Prieto Valiente L (1999): Introducción al análisis de varianza. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,4:27–30.

192. Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Pavón MT, Martínez-Frías ML (1999): Antimicóticos imidazólicos y embarazo. *Prog Obstet Ginecol* 42:359–364.

193. Trujillo Fagundo A, Martínez Santana S, Pérez Alvarez F, López Bonet E (1999): Síndrome de Hallermann-Streiff-François: A propósito de un caso. Revisión de la literatura. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,4:7–12.

Año 2000

198. Martínez-Frías ML, Blanco M, Rodríguez L, Antelo J, Villa A, Formigo E (2000): ¿Cuándo se debe repetir un estudio cromosómico en casos con un estudio previo normal? Presentación de dos hermanos con una alteración cromosómica estructural con estudio previo normal realizado hace años. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,5:13–17.

199. 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. *Prog Obstet Ginecol* 43:403–409.

200. Mejías Pavón C, Rodríguez Pinilla E, Dequino GV, Blázquez Ludeña R, Martínez-Frías ML (2000): Teratogeneicidad del misoprostol. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,5:19–22.

201. Prieto Valiente L (2000): Tests no paramétricos. ¿Deben usarse más frecuentemente en lugar de los paramétricos?. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,5:23–26.

202. Suárez E, Haro N, Hernando JC, Vázquez JA (2000): ¿Síndrome de Neu-Laxova? Presentación de un caso. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,5:9–12.

Año 2001

203. Bermejo E, Martínez-Frías ML (2001): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 21 años (período 1980–2000). *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,6:47–119.

205. García Alonso F, Rodríguez-Pinilla E (2001): Exposición a antiinflamatorios no esteroideos y alteraciones de la fertilidad femenina. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* IV,6:35–38.

207. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E (2001): Fármacos durante la gestación. En: *Fármacos y Embarazo* (pp. 33–40). Ed. Asociación Española de Derecho Farmacéutico (ASEDEF). Madrid.

208. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E (2001): Información que se debería transmitir a la mujer en edad reproductiva que va a ser tratada con medicamentos. En: *Fármacos y Embarazo* (pp. 69–71). Ed. Asociación Española de Derecho Farmacéutico (ASEDEF). Madrid.

210. Rodríguez Martínez L, Jiménez-Muñoz Delgado N, Nieto C, Martínez Carrascal A, López Grondona F, Martínez-Frías ML (2001): Duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8. *An Esp Pediatr* 55:458–462.

211. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2001): Principios básicos de teratología: Identificación de teratógenos en el ser humano. En: *Fármacos y Embarazo* (pp. 5–14). Ed. Asociación Española de Derecho Farmacéutico (ASEDEF). Madrid.

212. Sáez Hurtado J, Galán Gómez E, Carbonell Pérez JM, Villa Milla A, Rodríguez Martínez L, Agulla Rodiño E, Cardesa García JJ (2001): Trisomía 18q parcial derivada de translocación recíproca 4;18 materna. *An Esp Pediatr* 55:61–66.

213. Sanchis Calvo A, Martínez-Frías ML (2001): Estudio clínico-epidemiológico de los defectos del tubo neural clasificados por los cinco puntos de cierre del mismo. *An Esp Pediatr* 54:165–173.

PUBLICACIONES EN INGLÉS

Año 1991

29. Källén B, Castilla E, Kringelbach M, Lancaster PAL, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P, Mutchinick O, Robert E (1991): Parental Fertility and Infant Hypospadias: An International Case-Control Study. *Teratology* 44:629–634.

30. Källén B, Mastroiacovo P, Lancaster PAL, Mutchinick O, Kringelbach M, Martínez-Frías ML, Robert E, Castilla EE (1991): Oral contraceptives in the etiology of isolated hypospadias. *Contraception* 44:173–182.

31. Lancaster PAL, Kucera J, Knudsen LB, Botting BJ, Robert E, Goujard J, Elek C, Mastroiacovo P, Cocchi G, Borman B, Irgens L, Castilla E, Martínez-Frías ML, Ericson A (1991): Conjoined twins an epidemiological study based on 312 cases. *Acta Genet Gemellol* 40:325–335.

35. Martínez-Frías ML, Cereijo A, Bermejo E, López M, Sánchez M, Gonzalo C (1991): Epidemiological aspects of mendelian syndromes in a Spanish population sample: I. Autosomal dominant malformation syndromes. *Am J Med Genet* 38:622–625.

34. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Cereijo A, Sánchez M, López M, Gonzalo C (1991): Epidemiological aspects of mendelian syndromes in a Spanish population sample: II. Autosomal recessive malformation syndromes. *Am J Med Genet* 38:626–629.

36. 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.

37. Martínez-Frías ML, Frías JL, Vázquez I, Fernández J (1991): Bartsocas-Papas syndrome: Three familial cases from Spain. *Am J Med Genet* 39:34-37.

38. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E (1991): Tracheoesophageal and anal atresia in prenatal children exposed to a high dose of alcohol (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 40:128.

40. Urioste M, Arroyo A, Martínez-Frías ML (1991): Campomelia, polycystic dysplasia, and lymphocele in two sibs. *Am J Med Genet* 41:475-477.

41. Urioste M, Martínez-Frías ML (1991): Anorectal anomalies and Down Syndrome (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 39:493.

Año 1992

42. Arroyo I, García MJ, Cimadevilla CE, Carretero V, Bermejo E, Martínez-Frías ML (1992): Bilateral anophthalmia, esophageal atresia and right cryptorchidism: A new entity? *Am J Med Genet* 43: 686-687.

44. Cohen Jr MM, Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, Roeper P, Martínez-Frías ML (1992): Birth prevalence study of the Apert Syndrome. *Am J Med Genet* 42:655-659.

45. Källén B, Castilla EE, Lancaster PAL, Mutchinick O, Knudsen LB, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P, Robert E (1992): The cyclops and the mermaid: An epidemiological study of two types of rare malformations. *J Med Genet* 29:30-35.

46. Källén B, Castilla EE, Robert E, Lancaster PAL, Kringelbach M, Mutchinick O, Martínez-Frías ML, Mastroiacovo P (1992): An international case-control study on hypospadias. The problem with variability and the beauty of diversity. *Eur J Epidemiol* 8:256-263.

47. Källén BAJ, Martínez-Frías ML, Castilla EE, Robert E, Lancaster PAL, Kringelbach M, Mutchinick OM, Mastroiacovo P (1992): Hormone therapy during pregnancy and isolated hypospadias: An international case-control study. *Int J Risk Saf Med* 3:183-198.

48. Martínez-Frías ML, Bermejo E (1992): Prevalence of congenital anomaly syndromes in a Spanish gypsy population. *J Med Genet* 29:483-486.

49. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Cereijo A (1992): Preaxial polydactyly of feet in infants of diabetic mothers: Epidemiological test of a clinical hypothesis. *Am J Med Genet* 42:643-646.

50. Martínez-Frías ML, Cereijo A, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M (1992): Methimazole in animal feed and congenital aplasia cutis (Letter to the Editor). *The Lancet* 339:742-743.

51. Martínez-Frías ML, Cucalón F, Urioste M (1992): New case of limb body-wall complex associated with sirenomelia sequence. *Am J Med Genet* 44:583-585.

52. Martínez-Frías ML, Frías JL, Galán E, Domingo R, Paisán L, Blanco M (1992): New Syndrome?: Tracheoesophageal fistula, gastrointestinal abnormalities, hypospadias, and prenatal growth deficiency. *Am J Med Genet* 44:352-355.

55. Martínez-Frías ML, Urioste M, Cereijo A, Rodríguez Pinilla E (1992): Anorectal and esophageal anomalies in Down Syndrome (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 44:848-849.

56. Martínez-Frías ML, Urioste M, Martín M, Frías JL (1992): Pseudotrisomy 13 Syndrome (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 43: 633-635.

57. Ramos Arroyo MA, Rodríguez Pinilla E, Cordero JF (1992): Maternal diabetes: The risk for specific birth defects. *Eur J Epidemiol* 8:503-508.

Año 1993

63. Cohen MM Jr, Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, Roeper P, Martínez-Frías ML (1993): Reply to Drs. Czeizel *et al.* (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 45:393.

64. Martínez-Frías ML (1993): Interviewer bias and maternal bias (Letter to the Editor). *Teratology* 47:531-532.

66. 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.

67. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Urioste M, Huertas H, Arroyo I (1993): Lethal short rib-polydactyly syndromes: Further evidence for their overlapping in a continuous spectrum. *J Med Genet* 30:937-941.

68. Martínez-Frías ML, Cereijo A, Rodríguez-Pinilla E (1993): Smoking in pregnancy (Letter to the Editor). *The Lancet* 341: 1350-1351.

69. Martínez Santana S, Pérez Alvarez F, Frías JL, Martínez-Frías ML (1993): Hypertrichosis, atrophic skin, ectropion and macrostomia (Barber-Say Syndrome): Report of a new case. *Am J Med Genet* 47: 20-23.

70. Urioste M (1993): Chromosome cultures from human cartilage. *Am J Med Genet* 46:123-125.

71. Urioste M, Rodríguez JI, Barcia JM, Martín M, Escibá R, Pardo M, Camino J, Martínez-Frías ML (1993): New syndrome: Persistence of Müllerian derivatives, lymphangiectasis, hepatic failure, postaxial polydactyly, renal and craniofacial anomalies. *Am J Med Genet* 47: 494-503.

Año 1994

72. Martínez-Frías ML (1994): Developmental field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 49:45-51.

74. Martínez-Frías ML (1994): Another way to interpret the description of the Monster of Ravenna of the sixteenth century (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 49:362.

75. Martínez-Frías ML (1994): Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: Identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *Am J Med Genet* 51:108-113.

76. Martínez-Frías ML (1994): Spina bifida and hypospadias: A non random association or an X-linked recessive condition? *Am J Med Genet* 52:5-8.

77. Martínez-Frías ML, Alcaraz M, Espejo P, Gómez MA, García de León R, González Moro L (1994): Laurin-Sandrow syndrome (mirror hands and feet and nasal defects): Description of a new case. *J Med Genet* 31:410-412.

78. Martínez-Frías ML, Bermejo E, García A, Galán E, Prieto L (1994): Holoprosencephaly associated with caudal dysgenesis: A clinical-epidemiological analysis. *Am J Med Genet* 53:46-51.

79. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Paisán L, Martín M, Egüés J, López JA, Martínez S, Orbea C, Cucalón F, Gairi JM, Urioste M, De La Cruz MA (1994): Severe spondylocostal dysostosis associated with other congenital anomalies: A clinical/epidemiologic analysis and description of ten cases from the Spanish Registry. *Am J Med Genet* 51:203-212.

80. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Sánchez Otero T, Urioste M, Morena V, Cruz E (1994): New Syndrome: Sclerocornea, Hypertelo-

atism, Syndactyly, and Ambiguous Genitalia. *Am J Med Genet* 49: 195–197.

81. Martínez-Frías ML, Gomar JL (1994): New case of axial mesodermal dysplasia sequence: Epidemiologic evidence of a single entity. *Am J Med Genet* 49:74–76.

82. Martínez-Frías ML, Martín M, Pardo M, Torres M, Cohen MM Jr (1994): Holoprosencephaly and hypognathia with two proboscides: Report of a case and review of unusual proboscides. *J Craniofac Genet Dev Biol* 14:231–234.

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

84. Urioste M, Martínez-Frías ML, Aparicio P (1994): Ectrodactyly in Trisomy 13 syndrome (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 53:390–392.

85. Urioste M, Martínez-Frías ML, Bermejo E, Jiménez N, Romero D, Nieto C, Villa A (1994): Short rib–polydactyly syndrome and pericentric inversion of chromosome 4. *Am J Med Genet* 49:94–97.

86. Urioste M, Martínez-Frías ML, Bermejo E, Villa A, Jiménez N, Romero D, Nieto C (1994): Chromosome 4p16 and osteochondrodysplasias. *Nature Genetics* 6:334.

87. Urioste M, Paisán L, Martínez-Frías ML (1994): DK–Phocomelia syndrome in a child with a long follow-up. *Am J Med Genet* 52: 269–271.

88. Urioste M, Visedo G, Sanchis A, Sentís C, Villa A, Ludeña P, Hortigüela JL, Martínez-Frías ML, Fernández-Piqueras J (1994): Dynamic mosaicism involving an unstable supernumerary der(22) chromosome in Cat Eye Syndrome. *Am J Med Genet* 49:77–82.

Año 1995

89. Castilla EE, Martínez-Frías ML (1995): Congenital Healed Cleft Lip. *Am J Med Genet* 58:106–112.

90. Galán-Gómez E, Cardesa-García JJ, Campo-Sampedro FM, Salamanca-Maesso C, Martínez-Frías ML, Frías JL (1995): Kabuki Make-up (Niikawa–Kuroki) Syndrome in Five Spanish Children. *Am J Med Genet* 59:276–282.

91. Martínez-Frías ML (1995): Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 56:374–381.

92. Martínez-Frías ML, Martín M, Pardo M, Fernández de las Heras F, Frías JL (1995): Distal aphalangia, syndactyly, and extra metatarsal, associated with short stature, microcephaly and borderline intelligence: A New Autosomal Dominant Disorder. *Am J Med Genet* 55: 213–216.

93. Martínez-Frías ML, Urioste M, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Félix V, Paisán L, Martínez S, Egüés J, Gómez F, Aparicio P, Cudalón F, Arroyo A, Mepp C, Vázquez S, Rodríguez JI, Rosa A, García J, Jiménez N, Moro C (1995): Primary midline developmental field. II. Clinical/epidemiological analysis of alteration of laterality (normal body symmetry and asymmetry). *Am J Med Genet* 56:382–388.

95. Urioste M, Arroyo I, Villa A, Lorda-Sánchez I, Barrio R, López-Cuesta MJ, Rueda J (1995): Distal deletion of chromosome 13 in a child with the "Opitz" GBBB syndrome. *Am J Med Genet* 59: 114–121.

96. Villa A, Urioste M, Bofarull JM, Martínez-Frías ML (1995): De novo interstitial deletion q16.2q21 on chromosome 6. *Am J Med Genet* 55:379–383.

97. Villa A, Urioste M, Carrascosa MC, Vázquez S, Martínez A, Martínez-Frías ML (1995): Pericentric inversions of chromosome 4:

Report of a new family and review of the literature. *Clin Genet* 48:255–260.

Año 1996

98. Castilla EE, Lugarinho da Fonseca R, Da Graça Dutra M, Bermejo E, Cuevas L, Martínez-Frías ML (1996): Epidemiological analysis of rare polydactylies. *Am J Med Genet* 65:295–303.

99. Martínez-Frías ML (1996): Epidemiological analysis of the association of congenital diaphragmatic hernia with upper-limb deficiencies: A primary polytopic developmental field defect. *Am J Med Genet* 62:68–70.

100. Martínez-Frías ML (1996): Multiple vertebral segmentation defects and rib anomalies (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 66: 91.

101. Martínez-Frías ML, García A, Cuevas J, Rodríguez JI, Urioste M (1996): A new case of fibrochondrogenesis from Spain. *J Med Genet* 33:429–431.

102. Martínez-Frías ML, Prieto L, Urioste M, Bermejo E (1996): Clinical/Epidemiological analysis of congenital anomalies associated with diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet* 62:71–76.

103. Martínez-Frías ML, Urioste M, Bermejo E, Sanchis A, Rodríguez-Pinilla E (1996): Epidemiological analysis of multi-site closure failure of neural tube in humans. *Am J Med Genet* 66:64–68.

104. Prieto L, Martínez-Frías ML (1996): Epidemiological analysis of the association between two congenital anomalies in the same child: A method for adjusting nonspecific clustering. *Am J Med Genet* 62: 61–67.

105. Schaefer C, Amoura-Éléfant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, Rodríguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P (1996): Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Europ J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 69:83–89.

106. Urioste M, Lorda-Sánchez I, Blanco M, Burón E, Aparicio P, Martínez-Frías ML (1996): Severe congenital limb deficiencies, vertebral hypersegmentation, absent thymus and mirror polydactyly: A defect expression of a developmental control gene? *Hum Genet* 97:214–217.

Año 1997

107. Botto LD, Khoury MJ, Mastroiacovo P, Castilla EE, Moore CA, Skjaerven R, Mutchinick OM, Borman B, Cocchi G, Czeizel AE, Goujard J, Irgens LM, Lancaster PAL, Martínez-Frías ML, Merlob P, Ruusinen A, Stoll C, Sumiyoshi Y (1997): The spectrum of congenital anomalies of the VATER Association: An international study. *Am J Med Genet* 71:8–15.

108. Caro-Patón T, Carvajal A, Martín de Diego I, Martín-Arias LH, Álvarez Requejo A, Rodríguez-Pinilla E (1997): Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 44:179–182.

109. Feingold M, Hall BD, Lacassie Y, Martínez-Frías ML (1997): Syndrome of microcephaly, facial and hand abnormalities, tracheoesophageal fistula, duodenal atresia, and developmental delay. *Am J Med Genet* 69:245–249.

110. Lorda-Sánchez I, Urioste M, Villa A, Carrascosa MC, Vázquez MS, Martínez A, Martínez-Frías ML (1997): Proximal partial 5p trisomy resulting from a maternal (19;5) insertion. *Am J Med Genet* 68:476–480.

111. Lorda-Sánchez I, Villa A, Urioste M, Bernal E, Jaso E, García A, Martínez-Frías ML (1997): Tetrasomy 5p mosaicism due to an extra i(5p) in a severely affected girl. *Am J Med Genet* 68:481–484.

112. Martínez-Frías ML (1997): Clinical and epidemiological characteristics of infants with body wall complex with and without limb deficiency. *Am J Med Genet* 73:170-175.

113. Martínez-Frías ML (1997): Epidemiological characteristics of amniotic band sequence (ABS) and body wall complex (BWC): Are they two different entities? *Am J Med Genet* 73:176-179.

114. Martínez-Frías ML, Arroyo I, Bermejo E, Espinosa J, García MJ (1997): Severe limb deficiencies, vertebral hypersegmentation, and mirror polydactyly: Two additional cases that expand the phenotype to a more generalized effect on blastogenesis. *Am J Med Genet* 73:205-209.

115. Martínez-Frías ML, Bermejo E (1997): Major congenital malformations in Down Syndrome (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 73:91.

116. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Aparicio P, Blanco M, Burón E, Cuevas L, Espinosa MJ, Fondevilla J, Gallo M, Hernández F, Marco JJ, Martínez S, Morales MC, Mújica I, Paisán L, Valdivia L (1997): Amelia: Analysis of its epidemiological and clinical characteristics. *Am J Med Genet* 73:189-193.

117. Martínez-Frías ML, Frías JL (1997): Are blastogenetic anomalies sporadic? *Am J Med Genet* 68:381-385.

118. Martínez-Frías ML, Frías JL (1997): Primary developmental field III: Clinical and epidemiological study of blastogenetic anomalies and their relationship to different MCA patterns. *Am J Med Genet* 70:11-15.

119. Martínez-Frías ML, Frías JL, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M (1997): Epidemiological analysis of the Schisis association in the Spanish Registry of Congenital Malformations. *Am J Med Genet* 70:16-23.

120. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E (1997): Correlation between drug exposure and major malformations (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 70:99.

121. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L (1997): Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: A case-control study. *Teratology* 56:241-243.

122. Urioste M, Rodríguez JJ, Bofarull JM, Torán N, Ferrer C, Villa A (1997): Giant-cell chondrodysplasia in a male infant with clinical and radiological findings resembling the Piepkorn type of lethal osteochondrodysplasia. *Am J Med Genet* 68:342-346.

Año 1998

123. Bermejo E, Martínez-Frías ML (1998): Congenital eye malformations: Clinical-epidemiological analysis of 1,124,654 consecutive births in Spain. *Am J Med Genet* 75:497-504.

124. Bermejo E, Martínez-Frías ML (1998): Clinical-epidemiological aspects of Down syndrome in Spain. *Ital J Intellect Impair / Riv Ital Disturbo Intellet* 11:23-30.

125. Lorda-Sánchez I, Prieto L, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (1998): Increased parental age and number of pregnancies in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Ann Hum Genet* 62:235-239.

126. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Prieto L (1998): Maternal occupation in agriculture during pregnancy and congenital anomalies: A case-control study. *Int J Risk Saf Med* 11:217-224.

127. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (1998): Congenital anomalies in the offspring of mothers with a bicornuate uterus. *Pediatrics (Electronic)*, Vol. 101 (Pt1): E10(1998). URL:<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/4/e10>.

128. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L (1998): Case-control study on occupational exposure to anesthetic gases during pregnancy. *Int J Risk Saf Med* 11:225-231.

129. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL (1998): Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. *Am J Med Genet* 78:140-145.

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

131. Martínez-Frías ML, García A, Bermejo E (1998): Cyclopia and sirenomelia in a liveborn infant. *J of Med Genet* 35:263-264.

132. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Blanco M (1998): Prenatal exposure to Penicillamine and oral clefts (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 76:274-275.

133. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L (1998): Prenatal exposure to sex hormones: A case-control study. *Teratology* 57:8-12.

135. Martínez-Frías ML, Sanchis A, Aparicio P, Blanco M, García MJ, Gómez-Ullate J, Félix V, Huertas H, Jiménez N, López JA, Marco JJ, Martín M, Palacios G, Romero D, Vázquez MS (1998): Description of the characteristics of cases with noncontiguous neural tube defects identified in a series of consecutive births. *Teratology* 57:13-16.

136. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (1998): Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: A case-control study. *Teratology* 58:2-5.

137. Urioste M, Rosa A (1998): Anencephaly and faciocranioschisis: Evidence of complete failure of closure 3 of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 75:4-6.

Año 1999

138. 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.

139. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (1999): Maternal and Fetal Factors related to abnormal amniotic fluid. *Journal Perinatology* 19:514-520.

140. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L (1999): Exploratory case-control study on maternal occupation as cook during pregnancy and congenital defects. *Environ Epidemiol Toxicol* 1:148-152.

141. Martínez-Frías ML, Czeizel AE, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E (1999): Smoking during pregnancy and Poland Sequence: Results of a population-based registry and a case-control registry. *Teratology* 59:35-38.

142. Martínez-Frías ML, Frías JL (1999): VACTERL as primary, polytopic developmental field defects. *Am J Med Genet* 83:13-16.

143. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E (1999): First-trimester exposure to topical Tretinoin: Its safety is not warranted (Letter to the Editor). *Teratology* 60:5.

144. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E (1999): Problems of using data from Teratology Information Services (TIS) to identify putative teratogens (Letter to the Editor). *Teratology* 60:54-55.

145. Prieto L, Martínez-Frías ML (1999): Case-control studies using only malformed infants: Are we interpreting the results correctly? (Letter to the Editor). *Teratology* 60:1-2.

Año 2000

146. Blatter BM, Roeleveld N, Bermejo E, Martínez-Frías ML, Sif-fel C, Czeizel AE (2000): Spina bifida and parental occupation: Results from three malformation monitoring programs in Europe. *Eur J Epidemiol* 16:343-351.

154. Prieto L, Martínez-Frías ML (2000): Case-control studies using only malformed infants who were prenatally exposed to drugs. What do the results mean? (Letter to the Editor). *Teratology* 62:5-7.

147. Martínez-Frías ML (2000): Response to 'what kind of controls to use in case control studies of malformed infants: Recall bias versus "teratogen nonspecificity" bias'. (Letter to the Editor). *Teratology* 62:372.

148. 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.

149. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L (2000): Case-control study of maternal occupation as hairdresser during pregnancy and congenital defects. *Environ Epidemiol Toxicol* 2:20-23.

150. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2000): Body stalk defects, body wall defects, amniotic bands with and without body wall defects, and gastroschisis: Comparative epidemiology. *Am J Med Genet* 92:13-18.

151. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2000): Anal atresia, vertebral, genital, and urinary tract anomalies: A primary polytopic developmental field defect identified through an epidemiological analysis of associations. *Am J Med Genet* 95:169-173.

152. Martínez-Frías ML, Castilla EE, Bermejo E, Prieto L, Orioli IM (2000): Isolated small intestinal atresias in Latin America and Spain: Epidemiological analysis. *Am J Med Genet* 93:355-359.

153. Martínez-Frías ML, Villa A, Acero de Pablo R, Ayala A, Calvo MJ, Bermejo E, Rodríguez L (2000): Limb deficiencies in infants with trisomy 13. *Am J Med Genet* 93:339-341.

155. Rodríguez-Pinilla E, Arroyo I, Fondevilla J, García MJ, Martínez-Frías ML (2000): Prenatal exposure to Valproic Acid during pregnancy and limb deficiencies: A case-control study. *Am J Med Genet* 90:376-381.

156. Rodríguez L, Sanchis A, Villa A, Cánovas A, Peris S, Estivalis M, Pons S, Martínez-Frías ML (2000): Ring chromosome 7 and sacral agenesis. *Am J Med Genet* 94:52-58.

157. Rosano A, Botto LD, Olney RS, Khoury MJ, Ritvanen A, Gou-jard J, Stoll C, Cocchi G, Merlob P, Mutchinick O, Cornel MC, Castilla EE, Martínez-Frías ML, Zampino G, Erickson JD, Mastroiacovo P

(2000): Limb defects associated with major congenital anomalies: Clinical and epidemiological study from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. *Am J Med Genet* 93:110-116.

158. Villa A, Galán Gómez E, Rodríguez L, Hernández Rastrollo R, Martínez Tallo ME, Martínez-Frías ML (2000): Interstitial tandem duplication of 6p: A case with partial trisomy (6)(p12p21.3). *Am J Med Genet* 90:369-375.

Año 2001

159. Martínez-Frías ML (2001): Heterotaxia as an outcome of maternal diabetes: An epidemiological study. *Am J Med Genet* 99:142-146.

160. Martínez-Frías ML (2001): Approaches to the analysis of infants with multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 101:33-35.

161. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2001): Exstrophy of the cloaca and exstrophy of the bladder: Two different expressions of a primary developmental field defect. *Am J Med Genet* 99:261-269.

162. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L (2001): Periconcepcional exposure to contraceptive pills and risk for Down syndrome. *Journal of Perinatology* 21:288-292.

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

164. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E (2001): Epidemiologic analysis of prenatal exposure to cough medicines containing dextromethorphan: No evidence of human teratogenicity. *Teratology* 63:38-41.

165. Martínez-Frías ML, Rodríguez L, Bermejo E, López F, Rodríguez-Pinilla E (2001): It is necessary to perform high-resolution band chromosomes in any child with malformations, before making a diagnosis or establishing a possible relationship with any risk factor. (Letter to the Editor). *Am J Med Genet* 101:80.

166. Stoll C, Rosano A, Botto LD, Erickson D, Khoury MJ, Olney RS, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, Goujard J, Bermejo E, Merlob P, Mutchinick O, Ritvanen A, Zampino G, Mastroiacovo P (2001): On the symmetry of limb deficiencies among children with multiple congenital anomalies. *Ann Génét* 44:19-24.

**VII.
EQUIPO DE COLABORADORES
DEL GRUPO PERIFÉRICO
EN EL AÑO 2002**

EQUIPO DE COLABORADORES DEL ECEMEC EN 2002(*)

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

ANDALUCÍA

Amselem Moryuself, E.	Cabra
Ananías Sotelo, E.A.	Antequera
Barcia Ruiz, J.M.	Cabra
Boherguez Ramos, J.I.	San Fernando
Broncano Lupiáñez, S.	Motril
Camino León, R.	Cabra
Cañizares Molle, J.C.	Puerto Real
Cañuelo Ruiz	Antequera
Casanova Bellido, M.	Puerto Real
Casanova Román, M.	La Línea
Colli Lista, G.	La Línea
Cruz Morgado, D. de la	Cabra
<u>Fernández Gómez, E.</u>	<u>Antequera</u>
Fernández Segura, E.	Motril
García-Cubillana, J.M.	San Fernando
<u>Gomar Morillo, J.L.</u>	<u>La Línea</u>
Gómez Morillo, F.J.	San Fernando
Gómez Vida, J.M.	Motril
<u>Gutiérrez Barrio, P.</u>	<u>San Fernando</u>
Hernández Agudo, J.J.	San Fernando
Jover Oliver, J.M.	La Línea
<u>Lara Palma, A.</u>	<u>Úbeda</u>
Martín García, J.A.	Motril
Martínez Infante, J.	San Fernando
Mascort Vaca, G.	Cabra
Meléndez Sánchez, J.A.	San Fernando
Miranda Valdivieso, M.	Antequera
Molina Gil, M.L.	San Fernando
Morcillo García, L.	Úbeda
Ramos García	Antequera
Ríos Hurtado, J.M.	La Línea
<u>Rodríguez Leal, A.</u>	<u>Motril</u>
Rodríguez Ruiz, I.M.	Puerto Real
Saelice González, M.A.	San Fernando
Samalea Pérez, F.	San Fernando
Sánchez Jordán, J.M.	San Fernando
<u>Tapia Barrios, J.M. de</u>	<u>Puerto Real</u>
Torres Torres, A.	Úbeda
Trillo Belizón, C.	Motril
<u>Valdivia Bautista, L.</u>	<u>Cabra</u>
Valenzuela Soria, A.	Motril
Vázquez Navarrete, S.	La Línea

ARAGÓN

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

PRINCIPADO DE ASTURIAS

Aldecoa Álvarez, B.	Coaña
Alvarez Pérez, R.	Coaña
Alonso de la Campa, J.M.	Avilés
Alonso Montero, A.	Riaño
Argüelles Fernández, J.	Cangas del Narcea
Cambor Alonso, L.A.	Cangas del Narcea
Cerezo Pancorbo, J.M.	Riaño
Claros González, I.	Cangas del Narcea
Díaz Solís, J.C.	Coaña
Díez Huerga, M.J.	Coaña
<u>Espinosa Pérez, M.J.</u>	<u>Riaño</u>
Fernández González, P.	Cangas del Narcea
Franganillo Fernández, A.	Riaño
García-Sáez	Avilés
García Alvarez, E.	Coaña
García Amorín, Z.A.	Riaño
Gasch López, M.J.	Coaña
Haro de los Monteros, N.	Avilés
Hernando Mayor, J.C.	Avilés
Lastra Areces, B.	Cangas del Narcea
López Vázquez, A.	Coaña
Loza Cortina, C.	Coaña
Maroto Páez, R.	Coaña
Martín García, M.A.	Avilés
Martínez Vales, M.T.	Avilés
Mastache de la Peña, C.	Coaña
Menéndez Fernández, C.L.	Avilés

Monreal Pérez, A.	Avilés	García-Pardo Recio, J.G.	Valdepeñas
Monte Colunga, C.	Avilés	<u>García García, A.</u>	<u>Guadalajara</u>
Pérez Cuesta, J.M.	Avilés	García Martínez, M.J.	Cuenca
Pérez Iglesias, R.	Avilés	García Noriega, M.	Hellín
Poveda Jareño, J.	Coaña	<u>García Torón, J.C.</u>	<u>Hellín</u>
Quiles Masip, A.	Riaño	Giralt Muiñas, P.	Ciudad Real
<u>Ramos Pérez, A.</u>	<u>Coaña</u>	<u>Huertas Camacho, H.</u>	<u>Valdepeñas</u>
<u>Riaño Galán, I.</u>	<u>Cangas del Narcea</u>	Jiménez Bustos, J.M.	Guadalajara
Sáenz de Santamaría, I.	Cangas del Narcea	Jiménez Martínez, J.	Guadalajara
Sánchez Badía, J.L.	Riaño	Jiménez Monteagudo, M.	Hellín
<u>Suárez Menéndez, M.E.</u>	<u>Avilés</u>	<u>López Gómez, J.M.</u>	<u>Manzanares</u>
Suárez Tomás, J.I.	Avilés	López Lozano, Y.	Toledo
Vázquez Fernández, J.A.	Avilés	Márquez Moreno, M.D.	Toledo
Velasco Alonso, J.	Avilés	Márquez de la Plata, M.A.	Ciudad Real
		Martínez Gutiérrez, A.	Albacete
		Medina Monzón, C.	Albacete
ISLAS BALEARES		Moraleda Bocanegra, J.M.	Ciudad Real
		Moreno del Prado, J.C.	Toledo
<u>Azúa de Brea, B.</u>	<u>Manacor</u>	Mújica Menéndez, I.	Hellín
<u>Calvo Pérez, A.</u>	<u>Manacor</u>	Pantoja Bajo, A.	Toledo
Castilla Crespí, J.	Manacor	Pareja Grande, J.	Puertollano
<u>Gómez Sabrido, F.</u>	<u>Mahón</u>	Peral Parrado, M.V.	Toledo
		Ramírez Piedrabuena, V.	Manzanares
CANARIAS		Reales Figueroa, P.	Valdepeñas
		Restrepo Muñoz, L.	Albacete
<u>López Mendoza, S.</u>	Tenerife	Rodríguez Fuertes, F.	Valdepeñas
Luis Escudero, J.F. de	Tenerife	<u>Rosa García, A.</u>	<u>Ciudad Real</u>
Sierra, N.	Tenerife	Sacim Shaker Qudsi, A.	Hellín
Trujillo Armas, R.	Tenerife	Salvat Germán, F.	Hellín
		Sánchez del Aguila M., P.	Hellín
		<u>Sánchez Estévez, C.</u>	<u>Puertollano</u>
		Sánchez Miranda, P.	Toledo
CANTABRIA		Sarrión Cano, M.	Cuenca
		Sentchordi Montané, L.	Toledo
Arce García, J.L.	Santander	<u>Suay Aguilar, M.</u>	<u>Cuenca</u>
Cagigas Daza, P.	Laredo	Tebar Gil, R.	Albacete
<u>Canduela Martínez, V.</u>	<u>Laredo</u>	Tornero, P.	Ciudad Real
Docio Nieto, S.	Laredo	Torres Martín, J.	Cuenca
<u>Gómez-Ullate Vergara, J.</u>	<u>Santander</u>	Ureta Huertos, A.	Toledo
Juliani Morencos, J.	Santander	<u>Vázquez García, M.S.</u>	<u>Albacete</u>
Mongil Ruiz, I.	Laredo		
Serna, E. de la	Santander		
		CASTILLA Y LEÓN	
CASTILLA-LA MANCHA			
		<u>Aparicio Lozano, P.</u>	<u>Burgos</u>
Álvarez Estrada, P.	Guadalajara	Aragón García, M.P.	Valladolid
Anaya, F.	Ciudad Real	<u>Arroyo Bravo, A.</u>	<u>Zamora</u>
Baquero Cano, M.	Albacete	<u>Burón Martínez, E.</u>	<u>Valladolid</u>
Bravo Cantarini, F.	Hellín	Carrascal Tejado, A.	Zamora
Carazo Marín, A.	Valdepeñas	Castaño Almendral, J.L.	Zamora
Carrascosa Romero, C.	Albacete	Castaño García, M.T.	Zamora
Condado Sánchez-Rojas, I.	Ciudad Real	Cuadrado Bello, P.	Segovia
Crespo Alonso, A.	Toledo	Fernández Calvo, J.L.	Valladolid
Cruz Avilés, E.	Puertollano	Fernández de las Heras, F.	Valladolid
Estévez Molinero, F.	Toledo	García-Faria del Corral, C.	Burgos
<u>Félix Rodríguez, V.</u>	<u>Toledo</u>	<u>Jiménez Muñoz-Delgado, N.</u>	<u>Segovia</u>
Fernández Ruiz, C.	Ciudad Real	Martínez Robles, J.V.	Valladolid
Fraile Bosch, P.	Hellín	Marugán Isabel, V.M.	Zamora
Galiana Fernández, E.	Ciudad Real	<u>Mousallem Dimian, A.G.</u>	<u>Medina del Campo</u>
		Nieto Conde, C.	Segovia

Pardo Romero, M.
Quesada Segura, G.
Romero Escós, D.
Villar Villanueva, A.

Valladolid
Valladolid
Segovia
Medina del Campo

Tauler Girona, M.C.
Teixidor Feliu, R.
Tobeña Boada, L.
Torres Simón, J.M.
Trujillo Fagundo, A.
Vallejo Aparicio, S.
Vázquez Ruiz, M.
Vega Romero, M.
Verdú Mestre, A.
Villalobos Arévalo, M.P.

Palamós
Olot
Terrassa
Palamós
Girona
Terrassa
Palamós
Lleida
Mora d'Ebre
Figueres

CATALUÑA

Adroher i Tarres, P.
Agulló Martí, J.
Amat Barnés, A.
Balaguer Santamaría, J.A.
Barranco Peña, F.
Bernadó, L.
Caballé Busquets, P.
Cabedo Albiol, J.L.
Carrera i Agustí, M.
Casals Rodríguez, C.
Caubet Busquet, I.
Durán i Argemí, J.
Escribano, J.
Foguet Vidal, A.
Fulquet Munné, J.
García González, M.M.
Gomá Brufau, A.R.
Hostalot Abás, A.
Iranzo Balta, R.
Jiménez Feijoo, R.
Jordá Santamaría, I.
Kanel Giménez-Salinas, X.
Legaz, G.
López Bonet, E.
Maciá Martí, J.
Martí Solé, J.J.
Marco Pérez, J.J.
Martínez Carazo, A.J.
Martínez Santana, S.
Martínez Ubieto, P.
Mayol Canals, L.
Mercé Gratacós, J.
Mirada Vives, A.
Moral García, A.
Muñoz Puigdemasa, M.
Pasarisas Sala, M.
Plaja Román, P.
Pesarrodonà Isern, A.
Puig Segarra, I.
Riera Socasau, J.C.
Rodríguez Miguelez, M.V.
Rosal Roig, J.
Rosell Nebreda, O.
Rosell Polo, R.
Ruiz García Diego, S.
Sabriá Rius, J.
Sánchez-N. Fernández, D.
Sánchez Fernández, M.
Sant Calpe, A.
Schneider, S.
Serrano Aguiar, A.
Sorní Hubrecht, A.

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

EXTREMADURA

Arroyo Carrera, I.
Barrio Sacristán, R.A.
Cáceres Marral, C.
Calderón, J.L.
Cardesa García, J.J.
Carretero Díaz, V.
Casas Gómez, J.
Cimadevilla Sánchez, C.E.
Contreras Suay, J.
Galán Gómez, E.
García García, M.J.
García Jiménez, J.L.
Carcía Morán, A.M.
Gómez Martín, H.
Hernández Rastrollo, R.
López Cuesta, M.J.
Lozano Rodríguez, J.A.
Luque Salas, M.
Martínez Garrido, J.P.
Martínez Tallo, M.E.
Rabadán Pérez de León, P.
Relea Calatayud, M.F.
Rivero Rubio, V.
Rodríguez Martín, A.
Rota Zapata, L.

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

GALICIA

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

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

LA RIOJA

Alonso Tomás, L.	Logroño
Castiella Herrero, J.	Calahorra
Cristobal Navas, C.	Calahorra
<u>Cucalón Manzanos, F.</u>	<u>Logroño</u>
<u>Garijo Ayesterán, C.</u>	<u>Calahorra</u>

COMUNIDAD DE MADRID

Alcázar Villar, M.J.	Getafe
Aparicio López, C.	Getafe
Arregui Sierra, A.	Leganés
<u>Ayala Garcés, A.</u>	<u>Madrid</u>
<u>Conde Oviedo, J.F.</u>	<u>Madrid</u>
Cortés Coto, M.T.	Getafe
Gámez Alderete, F.	Leganés
<u>García San Miguel, M.</u>	<u>Boadilla del Monte</u>
<u>Martín Sanz, E.</u>	<u>Madrid</u>
<u>Martínez Guardia, M.N.</u>	<u>Leganés</u>
Muro Brussi, M.	Getafe
Pérez Sheriff, V.	Madrid
Posada Sánchez, M.	El Escorial
Río Ganuza, A. del	Madrid
<u>Robles Cascallar, P.</u>	<u>El Escorial</u>
Rodríguez Cimadevilla, J.	El Escorial
<u>Sáez Pérez, E.</u>	<u>Getafe</u>
Salamanca Mucientes, F.	El Escorial
Sánchez de León, L.	Boadilla del Monte
Santos Muñoz, M.J.	Leganés
Saucedo López, F.	Madrid

REGIÓN DE MURCIA

Bastida Sánchez, E.	Murcia
Borrajó Guadarrama, E.	Murcia
Brea Lamas, A.	Murcia
<u>Contessotto Spadetto, C.</u>	<u>Santiago de la Ribera</u>
Díez Lorenzo, P.	Santiago de la Ribera
Escudero, F.	Murcia
Galindo Anaya, M.	Murcia
García de León González, R.	Yecla
Garnica Martínez, B.	Murcia
Gómez Ortigosa, M.A.	Yecla
González-Moro Prats, L.	Yecla
González Sánchez, E.J.	Santiago de la Ribera
Gutiérrez Sánchez, J.D.	Santiago de la Ribera
<u>Hernández Ramón, F.</u>	<u>Murcia</u>
<u>López Soler, J.A.</u>	<u>Lorca</u>
<u>Martín Caballero, J.M.</u>	<u>Murcia</u>
Martín Fernández-M, D.	Murcia
Martínez Romero, M.	Murcia
Martínez Rubio, M.C.	Murcia
Mercader Rodríguez, B.	Yecla
Pastor Vivero, D.	Murcia
<u>Peñas Valiente, A.</u>	<u>Yecla</u>
Rodríguez García, J.	Murcia
Romero Caballero, M.D.	Lorca

Rubio Pérez, M.J.
Sánchez López, M.P.
Téllez Martínez, C.
Valverde Molina, J.

Murcia
Murcia
Murcia
Santiago de la Ribera

PAÍS VASCO

Albisu Andrade, Y.	San Sebastián
Alvarez Leal, C.	Zumárraga
Arena Anxotegui, J.	San Sebastián
Arranz Arana, L.	Zumárraga
Arrate Zugazabeitia, J.	Basurto
Blarduni Cardon, E.	Zumárraga
Collado Espiga, V.	San Sebastián
Delgado Rubio, A.	Basurto
Echániz Urcelay, I.	Basurto
Echeverría Lecuona, J.	San Sebastián
Etxániz Urcelay, I.	Zumárraga
<u>Lertxundi Etxebarria, M.M.</u>	<u>Zumárraga</u>
<u>Paisán Grisolia, L.</u>	<u>San Sebastián</u>
Palacios López, M.	Zumárraga
<u>Pérez Fernández, J.L.</u>	<u>Basurto</u>
Pérez Sáez, A.	Zumárraga
Rey Otero, A.	San Sebastián
Ruiz Benito, A.M.	San Sebastián
Saitúa Iturriaga, G.	Basurto
Usatorre Aranzabal, M.	Zumárraga
Zuazo Zamalloa, E.	Zumárraga

COMUNIDAD VALENCIANA

Álvarez Ángel, V.	Valencia
<u>Andrés Celma, M.</u>	<u>Valencia</u>
Andreu Alapont, E.	Requena
Ardid Encinar, M.	Vila-Real
Belda Galiana, I.	Ontinyent
Belenguer Rodrigo, M.J.	Valencia
Benlloch Munchanal, M.J.	Denia
<u>Beseler Soto, B.</u>	<u>Denia</u>
Bonet Arzo, J.	Vila-Real
Brines Solanes, J.	Valencia
Calvo Rigual, F.	Xàtiva
Cambra Sirera, J.	Xàtiva
Canosa, C.A.	Valencia
Castillo Villaescusa, C. Del	Valencia
<u>Climent Alberola, S.</u>	<u>Xàtiva</u>
<u>Climent Alberola, S.</u>	<u>Ontinyent</u>
Colomer Pellicer, J.	Vila-Real
Díaz-Delgado Peñas, R.	Requena
Escario Ponsoda, V.	Alicante
Ferrer Ripollés, V.	Ontinyent
Fons Moreno, J.	Valencia
Galiano, J.	Alicante
García Martínez, V.	Valencia
<u>García Vicent, C.</u>	<u>Valencia</u>
<u>González de Dios, J.</u>	<u>Alicante</u>
<u>Güemes Heras, J.</u>	<u>Valencia</u>
Hernández Marco, R.	Valencia

<u>Jovani Casano, C.</u>	<u>Vila-Real</u>	Sáenz González, P.	Valencia
<u>Martínez Carrascal, A.</u>	<u>Requena</u>	Sánchez Palomares, M.	Denia
<u>Meipp, C.</u>	<u>Elche</u>	<u>Sanchis Calvo, A.</u>	<u>Valencia</u>
Micó Micó, A.	Ontinyent	Santapáu Votá, J.	Ontinyent
Moya Benavent, M.	Alicante	Santos Serrano, L.	Denia
Nieto García, A.	Valencia	Simó Yordá, R.	Valencia
Ortega López, P.	Vila-Real	Tato Eguren, E.	Valencia
Pantoja Martínez, J.	Vial-Real	Terol Piqueras, J.	Ontinyent
Paricio Talayero, J.M.	Denia	Vargas Torcal, F.	Elche
Pérez Manjardín, E.	Valencia	Vicente Rodríguez, N.	Xàtiva
Picó Sirvent, L.	Valencia		
Pons Fernández, N.	Valencia		
Presencia Rubio, G.	Xàtiva	PRINCIPADO DE ANDORRA	
Reig Purón, M.	Xàtiva		
Rocamora, V.	Alicante	<u>Aisa Pardo, E.</u>	<u>Andorra</u>
Rodríguez, B.	Valencia	Carranz, M.	Andorra
Rodríguez García, M.J.	Requena	Estrada, J.M.	Andorra
Roselló, P.	Valencia	Medina Rams, M.	Andorra

VIII.

CENTROS HOSPITALARIOS PARTICIPANTES EN EL ECEMC DE CADA COMUNIDAD AUTÓNOMA

CENTROS PARTICIPANTES EN EL ECEMC (1976–2002)

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 PERÍODO EN ESTUDIO (2001)

ANDALUCÍA

36.– Servicio de Pediatría del Hospital General Básico de Antequera. ANTEQUERA (Málaga). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.

62.– Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital S.A.S. de La Línea de la Concepción. LA LÍNEA DE LA CONCEPCIÓN (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.L. Gomar Morillo. Jefe de Sección de Anatomía Patológica: Dra. S. Vázquez Navarrete.

68.– Servicio de Pediatría del Hospital "Infanta Margarita". CABRA (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Barcia Ruiz.

76.– Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Naval de "San Carlos". SAN FERNANDO (Cádiz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. P. Gutiérrez Barrio.

79.– Servicio de Pediatría del Hospital General Básico. MOTRIL (Granada). Jefe de Servicio: Dr. A. Rodríguez Leal.

94.– Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Puerto Real. PUERTO REAL (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. M. Casanova Bellido.

109.– Servicio de Pediatría del Hospital "San Juan de la Cruz". ÚBEDA (Jaén). Jefe de Servicio: Dra. A. Lara Palma.

128.– Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Poniente. EL EJIDO (Almería). Jefe de Área Materno-Infantil: Dr. J. Álvarez Aldean.

ARAGÓN

74.– Servicio de Pediatría del Hospital General "San Jorge". HUESCA. Jefe de Servicio: Dr. A. Lacasa Arregui.

90.– Servicio de Pediatría del Hospital "Obispo Polanco". TERUEL. Jefe de Servicio: Dr. M. Labay Matías.

91.– Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal de Barbastro. BARBASTRO (Huesca).

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 Comarcal de Jarrio. COANA (Asturias). Jefe de Sección de Pediatría: Dr. C. Loza Cortina. Jefe de Sección de Ginecología y Obstetricia: Dr. R. Maroto Páez.

53.– Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de "San Agustín". AVILÉS (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. M.E. Suárez Menéndez. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. García-Sáez.

55.– Servicio de Pediatría del Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Sánchez Badía.

86.– Servicio de Pediatría, Servicio de Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Carmen y Severo Ochoa". CANGAS DEL NARCEA (Asturias). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Riaño Galán. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Argüelles Fernández.

ISLAS BALEARES

16.– Servicio de Pediatría del Hospital "Verge del Toro". MAHÓN (Balears). Jefe de Servicio: Dr. F. Gómez Sabrido.

130.– Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología de la Fundación Hospital Manacor. MANACOR (Mallorca). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Castilla Crespi. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Calvo Pérez.

CANARIAS

27.– Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Ntra. Sra. de la Candelaria". SANTA CRUZ DE TENERIFE (Canarias). Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. R. Trujillo Armas.

CANTABRIA

28.– Servicio de Neonatología del Hospital Nacional "Marqués de Valdecilla". SANTANDER (Cantabria). Jefe de Departamento de Pediatría: Dr. J.L. Arce García.

126.– Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal de Laredo. LAREDO (Cantabria). Jefe de Servicio: Dr. I. Mongil Ruiz.

CASTILLA-LA MANCHA

2.– Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital "Virgen de la Luz". CUENCA. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J. Torres Martín. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Sarrión Cano.

3.– Servicio de Pediatría del Hospital General. GUADALAJARA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Jiménez Bustos.

13.– Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO. Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. A. Ureta Huertos.

18.– Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Bárbara". PUERTOLLANO (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. E. Cruz Avilés.

19.– Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de Altagracia". MANZANARES (Ciudad Real). Jefe de Servicio: Dr. J.M. López Gómez.

20.– Servicio de Pediatría y Servicio de Medicina Interna del Hospital "Gutiérrez Ortega". VALDEPEÑAS (Ciudad Real). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. H. Huertas Camacho. Jefe de Servicio de Medicina Interna: Dr. A. Carazo Marín.

21.– Servicio de Pediatría y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Ntra. Sra. de Alarcos". CIUDAD REAL. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. I. Condado Rojas.

85.– Servicio de Neonatología del Hospital General. ALBACETE. Jefe de Servicio: Dr. R. Tebar Gil.

97.– Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital de Hellín. HELLÍN (Albacete). Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. I. Mújica Menéndez.

CASTILLA Y LEÓN

9.– Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Pediatría del Hospital General. SEGOVIA. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. N. Jiménez Muñoz-Delgado. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. P. Cuadrado Bello.

14.– Servicio de Tocoginecología y Servicio de Pediatría del Hospital General "Virgen de la Concha". ZAMORA. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J.L. Castaño Almendral. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Carrascal Tejado.

38.– Servicio de Pediatría del Hospital "General Yagüe". BURGOS. Jefe de Servicio: Dr. C. García-Faria del Corral.

51.– Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital "Río Hortega". VALLADOLID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Fernández de las Heras.

73.– Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid). Jefe de Servicio: Dr. A. Villar Villanueva.

84.– Servicio de Neonatología del Hospital Clínico Universitario. VALLADOLID. Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fernández Calvo.

CATALUÑA

4.– Servicio de Pediatría, Servicio de Anatomía Patológica, y Servicio de Obstetricia del Hospital de Girona "Dr. Trueta". GIRONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J. Maciá Martí. Jefe de Servicio de Obstetricia: Dr. J. Sabriá Rius. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. L. Bernadó.

5.– Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Arnau de Vilanova". LLEIDA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A.R. Gomá Brufau. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. M. Muñoz Puigdemasa.

12.– Servicio de Pediatría del Hospital "Verge de la Cinta". TORTOSA (Tarragona). Jefe de Servicio: Dr. J. Mercé Gratacós.

75.– Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal. FIGUERAS (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 del Hospital "Sant Jaume". OLOT (Girona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Teixidor Feliu. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. J. Fulquet Munné.

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 Argemí.

102.– Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Comarcal de "La Val D'Aran". VIELHA (Lleida). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. I. Caubet Busquet.

110.– Servicio de Pediatría del Hospital de Palamós. PALAMOS (Girona). Jefe de Servicio: Dr. J. Agulló Martí.

120.– Servicio de Pediatría de la Clínica "Bofill". GIRONA. Jefe de Servicio: Dra. I. Puig Segarra.

132.– Servicio de Neonatología del Hospital de L'Esperit Sant. SANTA COLOMA DE GRAMANET (Barcelona). Jefe de Servicio: Dr. J.J. Martí Solé.

EXTREMADURA

23.– Servicio de Pediatría del Hospital General "San Pedro de Alcántara". CÁCERES. 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, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Comarcal de Llerena. LLERENA (Badajoz). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.P. Martínez Garrido. Jefe de Sección de Obstetricia y Ginecología: Dr. P. Rabadán Pérez de León.

GALICIA

25.– Servicio de Pediatría del Hospital "Arquitecto Marcide". EL FERROL (La Coruña). Jefe de Servicio: Dr. R. Fernández Prieto.

29.– Servicio de Pediatría del Hospital Xeral. VIGO (Pontevedra). Jefe de Servicio: Dr. J. Antelo Cortizas.

119.– Servicio de Pediatría del Hospital "Da Costa". BURELA (Lugo). Jefe de Servicio: Dr. M. Silveira Cancela.

LA RIOJA

39.– Servicio de Pediatría del Hospital "San Millán". LOGROÑO. Jefe de Servicio: Dr. L. Alonso Tomás.

129.– Servicio de Pediatría de la Fundación Hospital de Calahorra. CALAHORRA (La Rioja). Jefe de Área Médica: Dr. J. Castiella Herrero.

COMUNIDAD DE MADRID

8.– Servicio de Neonatología del Hospital Universitario "Santa Cristina". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. del Río Ganza.

56.- Servicio de Neonatología del Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. V. Pérez Sheriff.

93.- Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Getafe. GETAFE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. E. Sáez Pérez.

112.- Servicio de Pediatría del Hospital del Aire. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. F. Saucedo López.

113.- Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital El Escorial. EL ESCORIAL (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. P. Robles Cascallar. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. M. Posada Sánchez.

115.- Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Severo Ochoa". LEGANES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Arregui Sierra.

133.- Servicio de Pediatría del Hospital Madrid Monteprincipe. BOADILLA DEL MONTE (Madrid). Jefe de Servicio: Dr. L. Sánchez de León.

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.

35.- Servicio de Pediatría del Hospital "Santa Mª del Rosell". CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. R. Calvo Celada.

59.- Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen del Castillo". YECLA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. L. González-Moro Prats.

89.- Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Materno Infantil "Virgen de la Arrixaca". MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. E. Borrajo Guadarrama.

95.- Servicio de Pediatría del Hospital "Los Arcos". SANTIAGO DE LA RIBERA (Murcia). Jefe de Servicio: Dra. P. Díez Lorenzo.

105.- Servicio de Pediatría del Hospital "San Carlos". MURCIA. Jefe de Servicio: Dr. J.M. Martín Caballero.

106.- Servicio de Pediatría del Hospital "Naval del Mediterráneo". CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J. González Pérez.

107.- Servicio de Pediatría de la Clínica "Virgen de la Vega". MURCIA. Jefe de Servicio: Dra. M.J. Rubio Pérez.

PAÍS VASCO

7.- Servicio de Neonatología del Hospital de Donostia. SAN SEBASTIÁN (Guipúzcoa). Jefe de Servicio: Dr. Y. Albisu Andrade.

58.- Servicio de Pediatría del Hospital Civil de Basurto. BILBAO (Vizcaya). Jefe de Servicio: Dr. A. Delgado Rubio.

66.- Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Ntra. Sra. de la Antigua". ZUMARRAGA (Guipúzcoa). Jefe de Servicio de Pediatría: Dra. L. Arranz Arana. Jefe de Servicio de Ginecología: Dra. M. Usatorre Aranzabal.

COMUNIDAD VALENCIANA

33.- Servicio de Pediatría del Hospital "Marina Alta". DENIA (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Paricio Talayero.

46.- Servicio de Pediatría del Hospital General. ELCHE (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. F. Vargas Torcal.

50.- Servicio de Pediatría del Hospital "Doctor Peset". VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. R. Hernández Marco.

111.- Servicio de Pediatría del Hospital General de Requena. REQUENA (Valencia). Jefe de Servicio: Dr. A. Martínez Carrascal.

116.- Servicio de Pediatría del Hospital Universitario "San Juan". SAN JUAN (Alicante). Jefe de Servicio: Dr. M. Moya Benavent.

118.- Servicio de Pediatría de la Clínica "Virgen del Consuelo". VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. M. Vento Torres.

122.- Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Hospital "Lluís Alcanyis". XATIVA (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. F. Calvo Rigual. Jefe de Servicio de Ginecología: Dr. G. Presencia Rubio.

123.- Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. J. Brines Solanes.

124.- Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Valencia. VALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. V. Alvarez Angel.

125.- Departamento de Pediatría del Hospital Casa de Salud de Valencia. VALENCIA. Jefe de Departamento: Dr. C.A. Canosa.

131. Servicio de Pediatría del Hospital de la Plana. VILA-REAL (Castellón). Jefe de Servicio: Dr. J. Bonet Arzo.

CENTROS CON DATOS NO DISPONIBLES EN EL PERÍODO EN ESTUDIO (2001) Y DISPONIBLES EN EL PERÍODO ANTERIOR (1980-2000)

ANDALUCÍA

1.- Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil "Carlos Haya". MÁLAGA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Martínez Valverde. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. M. Abehsa.

6.- Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Juan Ramón Jiménez". HUELVA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. de Estefanía Vázquez. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia: Dr. J.M. Garzón Sánchez.

45.- Servicio de Pediatría del Centro Materno Infantil de la Ciudad Sanitaria "Virgen de las Nieves". GRANADA. Jefe de Servicio: Dr. J. Moreno Martín.

61.- Servicio de Pediatría del Hospital "Punta de Europa". ALGECIRAS (Cádiz). Jefe de Servicio: Dr. J. Guerrero Vázquez.

70.- Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal "Valle de los Pedroches". POZOBLANCO (Córdoba). Jefe de Servicio: Dr. E. Fernández Gómez.

PRINCIPADO DE ASTURIAS

52.- Servicio de Pediatría del Hospital General de Asturias. OVIEDO (Asturias). Jefe de Servicio: Dr. M. Roza Suárez.

CANARIAS

31.- Servicio de Pediatría del Hospital "Virgen de los Volcanes". LANZAROTE (Canarias). Jefe de Servicio: Dr. J. Henríquez Esquiroz.

60.- Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil. LAS PALMAS (Canarias). Jefe de Servicio: Dr. J. Calvo Rosales.

69.- Servicio de Pediatría del Hospital Insular "Nuestra Señora de los Reyes". HIERRO (Canarias).

CASTILLA Y LEÓN

40.– Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria "Virgen Blanca". LEÓN. Jefe de Servicio: Dr. H. González Aparicio.

64.– Servicio de Pediatría del Hospital General "Río Carrión". PALENCIA. Jefe de Servicio: Dr. C. Rojo del Nozal.

CATALUÑA

37.– Servicio de Neonatología de la "Casa de la Maternidad" de la Diputación de Barcelona. BARCELONA. Jefe de Servicio: Dr. X. Carbonell Estrany.

63.– Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Servicio de Genética del Institut Dexeus. BARCELONA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. R. Baraibar Castelló. Jefe de Servicio de Obstetricia: Dr. J.M. Carrera Maciá.

EXTREMADURA

99.– Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Virgen del Puerto". PLASENCIA (Cáceres). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. J.L. Fernández Epifanio.

GALICIA

24.– Departamento de Pediatría del Complejo Hospitalario "Cristal Piñor". ORENSE. Jefe de Departamento: Dr. F. Martín Sánchez.

78.– Servicio de Neonatología del Hospital "Teresa Herrera". LA CORUÑA. Jefe de Servicio: Dr. G. Rodríguez Valcárcel.

92.– Servicio de Pediatría, Servicio de Obstetricia y Ginecología y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Montecelo". PONTEVEDRA. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. M. Fontoira Suris. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. A. Calvo Celada. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica: Dr. M. Carballal Lugo.

127.– Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Pontevedra. PONTEVEDRA.

COMUNIDAD DE MADRID

32.– Servicio de Pediatría del Hospital "Doce de Octubre". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. A. Beláustegui.

34.– Servicio de Pediatría del Hospital Militar Central "Gómez Ulla". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Serrano Galnares.

96.– Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario "Príncipe de Asturias". ALCALÁ DE HENARES (Madrid). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. E. García de Frías.

114.– Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología del Centro Médico La Zarzuela. MADRID. Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. L. Moreno Fernández.

117.– Servicio de Pediatría del Hospital "Madrid". MADRID. Jefe de Servicio: Dra. S. González Moreno.

REGIÓN DE MURCIA

103.– Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal del Noroeste. CARAVACA DE LA CRUZ (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. A. Garrido Sánchez.

108.– Servicio de Pediatría del Hospital Cruz Roja de Cartagena. CARTAGENA (Murcia). Jefe de Servicio: Dr. J.L. Fandiño Eguía.

COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA

15.– Servicio de Neonatología del Hospital "Virgen del Camino". PAMPLONA (Navarra).

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.

PRINCIPADO DE ANDORRA

101.– Servicio de Pediatría del Hospital "Nostra Senyora de Meritxell". ANDORRA. Jefe de Departamento: Dr. M. Medina Rams.

CENTROS CON DATOS DISPONIBLES ÚNICAMENTE EN EL PERÍODO 1976–1979 (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.

COMUNIDAD DE MADRID

22.- Servicio de Neonatología de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. MADRID. Jefe de Servicio: Dr. F. Pérez Iglesias.

CENTROS QUE COLABORARON EN EL PERÍODO 1980-2001, Y CUYOS DATOS NO SE INCLUYEN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE SÓLO COLABORARON DURANTE EL PERÍODO DE PRUEBA

ANDALUCÍA

43.- Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Virgen del Mar". ALMERÍA. Jefe de Servicio: Dr. López Muñoz.

72.- Servicio de Pediatría del Hospital General "Santa María del Puerto". PUERTO DE SANTA MARÍA (Cádiz). Jefe Servicio: Dra. A. González del Amo.

PRINCIPADO DE ASTURIAS

88.- Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Enrique Cangas". MURIAS-MIERES (Asturias).

EXTREMADURA

49.- Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria de la S.S. "Polígono Nueva Ciudad". MÉRIDA (Badajoz). Jefe de Servicio: Dr. J.M. Arroyo Fernández.

COMUNIDAD DE MADRID

67.- Servicio de Neonatología del Hospital "La Paz". MADRID. Jefe de Servicio: Dr. J. Quero Jiménez.

CENTROS CUYOS DATOS NO FIGURAN EN LAS TABLAS Y EN LAS GRÁFICAS PORQUE NO ENVIARON DATOS DE RECIEN 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 PERÍODO DE PRUEBA PARA SU INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2002

CATALUÑA

136.- Servicio de Pediatría y Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Comarcal Mora d'Ebre. MORA D'EBRE (Tarragona). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. A. Verdú Mestre. Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología: Dr. R. Iranzo Balta.

COMUNIDAD VALENCIANA

135.- Servicio de Pediatría y Servicio de Tocoginecología del Hospital General D'Ontinyent. ONTINYENT (Valencia). Jefe de Servicio de Pediatría: Dr. S. Climent Alberola. Jefe de Servicio de Tocoginecología: Dr. J. Terol Piqueras.

GALICIA

134.- Servicio de Pediatría del Hospital Comarcal Do Salnes. VILAGARCÍA DE AROSA (Pontevedra).

PRINCIPADO DE ANDORRA

101.- Servicio de Pediatría del Hospital Nostra Senyora de Meritxell. ANDORRA. Jefe de Servicio: Dr. M. Medina Rams.

CENTROS DE PRÓXIMA INCORPORACIÓN O REINCORPORACIÓN AL ECEMC EN 2002

ANDALUCÍA

Servicio de Pediatría del Hospital Clínico "San Cecilio". GRANADA.

Servicio de Pediatría del Hospital La Inmaculada. HUERCAL-OVERA (Almería).

Servicio de Pediatría del Instituto Hispalense de Pediatría. SEVILLA.

Servicio de Pediatría del Hospital General de La Axaquía. VELEZ-MÁLAGA (Málaga).

COMUNIDAD DE MADRID

114.- Servicio de Neonatología del Centro Médico La Zarzuela. ARAVACA (Madrid).

NAVARRA

Servicio de Pediatría de la Clínica Universitaria de Navarra. PAMPLONA (Navarra).